



**SAPIENZA**  
UNIVERSITÀ DI ROMA

**Dottorato In Tecnologie Avanzate in Chirurgia**

**Direttore: Prof. Vito D'Andrea**

**Università degli studi di Roma Sapienza**

**UTILIZZO DEL VERDE INDOCIANINA NELLA  
COLECISTECTOMIA LAPAROSCOPICA**

**Relatore:**

**Prof. Giulio Illuminati**

**Candidata:**

**Dott.ssa Valentina Mingarelli**

**Correlatore:**

**Prof. Fabrizio Consorti**

**Anno Accademico 2019/2020**

# INDICE

<b>1. INTRODUZIONE</b>	<b>pag.3</b>
<b>2. LESIONI IATROGENE DELLE VIE BILIARI</b>	<b>pag.5</b>
2.1 Classificazione delle lesioni iatrogene delle vie biliari	pag.5
2.2 Incidenza delle lesioni iatrogene delle vie biliari	pag.8
2.3 Trattamento delle lesioni iatrogene delle vie biliari	pag. 9
2.4 Costi economici e aspetti medico- legali	pag.11
<b>3. LA PREVENZIONE DELLE LESIONI IATROGENE DELLE VIE BILIARI IN CORSO DI COLECISTECTOMIA LAPAROSCOPICA: TECNICHE CHIRURGICHE E NUOVI DEVICE</b>	<b>pag. 13</b>
3.1 Il concetto di critical view of safety	pag. 14
3.2 Il concetto di zona di dissezione sicura	pag.15
3.3 Ecografia laparoscopica intraoperatoria (LUS)	pag.16
3.4 Colangiografia intraoperatoria	pag. 16
3.5 Fluorescenza e suo utilizzo in chirurgia	pag.17
3.5.1 Utilizzo della Fluorescenza nelle resezioni intestinali	pag. 18
3.5.2 Mappaggio vascolare e valutazione della perfusione negli organi solidi	pag. 18
3.5.3 Utilizzo dell'ICG nella colecistectomia laparoscopica	pag. 19
3.5.4 Timing di somministrazione dell'ICG	pag. 21
3.6 Colangiografia intraoperatoria versus utilizzo del verde indocianina	pag. 22
<b>4. MATERIALI E METODI</b>	<b>pag. 24</b>
4.1 Analisi statistica	pag. 25
<b>5. RISULTATI</b>	<b>pag. 26</b>
5.1 Analisi descrittiva	pag. 26
5.1.1 Risultati del campione totale	pag. 26
5.1.2 Risultati del gruppo A- con ICG	pag.27
5.1.3 Risultati del gruppo B- senza ICG	pag. 29
5.2 Analisi statistica composizione del campione	pag. 34
<b>6. DISCUSSIONE</b>	<b>pag. 36</b>
<b>7. CONCLUSIONI</b>	<b>pag. 39</b>
<b>8. BIBLIOGRAFIA</b>	<b>pag. 40</b>

# 1. INTRODUZIONE

La colecistectomia laparoscopica (*VLC*) è una delle procedure chirurgiche più frequentemente eseguite nei paesi industrializzati ed è diventata negli anni il gold standard nel trattamento della patologia litiasica e delle sue complicanze. Tuttavia, l'utilizzo della laparoscopia comporta un aumento dell'incidenza di lesioni della via biliare principale (*VBP*) di circa 2-3 volte superiore rispetto alla tecnica open. L'incidenza della lesione iatrogena della *VBP* (*LIVB*) in letteratura si attesta tra lo 0,2-0,7% con l'approccio laparoscopico, comportando una significativa morbilità e mortalità, aumentando la degenza post operatoria e di circa il 126% il costo sanitario rispetto ad un intervento senza complicanze.

Tra le cause principali di *LIVB* c'è una errata identificazione intraoperatoria delle strutture anatomiche quali il dotto cistico (*DC*), l'arteria cistica (*AC*) e la *VBP* prima della loro sezione. Il mancato riconoscimento di tali strutture è dovuto, nella maggior parte dei casi, ad anomalie anatomiche o a processi infiammatori come pregressa colecistite, pancreatite o calcolosi della *VBP* trattata endoscopicamente con CPRE che causano aderenze e determinano un ispessimento dei tessuti che rende difficoltoso il discernimento delle varie componenti.

Le procedure diagnostiche e operative volte al riconoscimento intraoperatorio delle strutture anatomiche sono attualmente due: Colangiografia (*IOC*) e somministrazione endovenosa di verde indocianina (*ICG*) con visione in near infra red (*NIR*).

L'uso routinario della *IOC* è controverso in quanto c'è un aumento significativo dei tempi operatori, implica costi aggiuntivi, necessità di incannulamento del dotto cistico o biliare con un concomitante aumento del rischio di lesione della *VBP*; inoltre, aumenta l'esposizione a radiazioni e necessità di ulteriori attrezzature e personale addestrato e spesso non è disponibile nelle strutture ospedaliere periferiche.

L'utilizzo dell'*ICG* combinato con una camera con visione *NIR* è, per contro, eseguibile prima della dissezione del triangolo di Calot, non necessita di personale specializzato e non espone a

radiazioni.

Allo stato attuale la maggior parte degli studi in letteratura riporta risultati dell'utilizzo dell'ICG nelle colecistectomie non complicate da processi infiammatori, mancando di evidenze nei casi in cui, a seguito di alterazioni post infiammatorie, sarebbe più utile una corretta valutazione anatomica.

Scopo di questo studio è valutare l'efficacia nell'identificazione delle strutture anatomiche in pazienti sottoposti a VLC per calcolosi della colecisti complicata da processi infiammatori, con e senza uso del Verde Indocianina.

## 2. LESIONI IATROGENE DELLE VIE BILIARI

### 2.1 CLASSIFICAZIONE DELLE LESIONI IATROGENE DELLE VIE BILIARI

Allo stato attuale non esiste ancora uniformità circa il tipo di classificazione da adottare nei casi di lesione delle vie biliari. Di seguito verranno riportate le due maggiormente utilizzate, ovvero la classificazione di *Bergman* (1) e di *Bismuth* (2).

#### CLASSIFICAZIONE DI BERGMAN

Sono descritti 4 tipi principali di danno biliare (*Figura 1*):

1- *Tipo A*: Fistole biliari semplici, con spandimento di bile dal moncone del dotto cistico inadeguatamente legato o clippato, dal letto della colecisti o da dotti aberranti periferici, senza interruzione di continuità a carico del coledoco o dei dotti epatici principali.

Cause: insufficiente chiusura del cistico, o calcolosi residua della VBP che incrementano la pressione endobiliare.

2- *Tipo B*: Fistole biliari maggiori con o senza stenosi associate, in cui si ha una lacerazione incompleta (laterale) dei dotti.

Cause: lesioni di tipo termico o meccanica del peduncolo del dotto cistico. Tali lesioni della VBP determinano una fistola con reazione flogistica, conseguente fibrosi peri-canalare e possibilità stenosi secondaria.

3- *Tipo C*: Stenosi isolate a carico della VBP, della confluenza biliare o dei dotti epatici principali, in assenza di fistole legate alla lacerazione dei dotti.

Cause: errato posizionamento di clips sui dotti biliari principali, danno termico o ischemico.

4- *Tipo D*: Sezioni complete dei dotti, con o senza escissione di parte dell'albero biliare.

Cause: mancato riconoscimento della VBP per eventi flogistici acuti, anomalie anatomiche o insufficiente esposizione dell'area del triangolo di Calot.

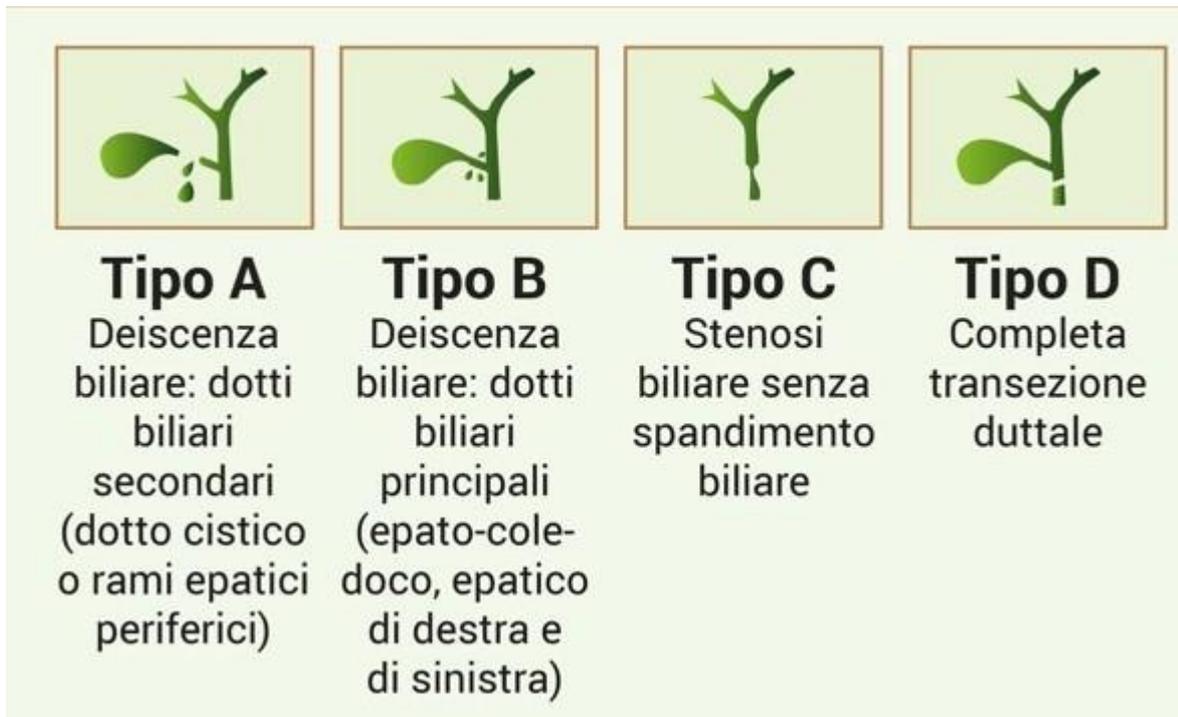


Figura 1. Classificazione LIVBP sec. Bergman

### CLASSIFICAZIONE DI BISMUTH

Questo tipo di classificazione, oltre a definirne l'aspetto nosologico, è utile ai fini della scelta del miglior tipo di trattamento. Ne esistono 5 tipi (Figura 2):

1- *Tipo I*: stenosi a  $\geq 2$  cm dalla biforcazione ilare, e può essere riparata senza aprire il dotto epatico sinistro o dissezionare l'ilo.

2- *Tipo II*: stenosi  $\leq 2$  cm dall'ilo. Per il confezionamento dell'anastomosi è necessario aprire il dotto epatico sinistro e spesso esporre la placca ilare.

3- *Tipo III*: la lesione si approssima alla confluenza epatica principale senza interromperla. Necessaria l'esposizione dell'ilo epatico con confezionamento di anastomosi bilio-digestiva su dotto epatico di sinistra.

4- *Tipo IV*: la confluenza biliare primaria è interrotta: per la ricostruzione sono sempre necessarie due o più anastomosi bilio-digestive.

5- Tipo V: stenosi della VBP con associata una lesione su un dotto epatico destro aberrante, che va incluso nella riparazione.

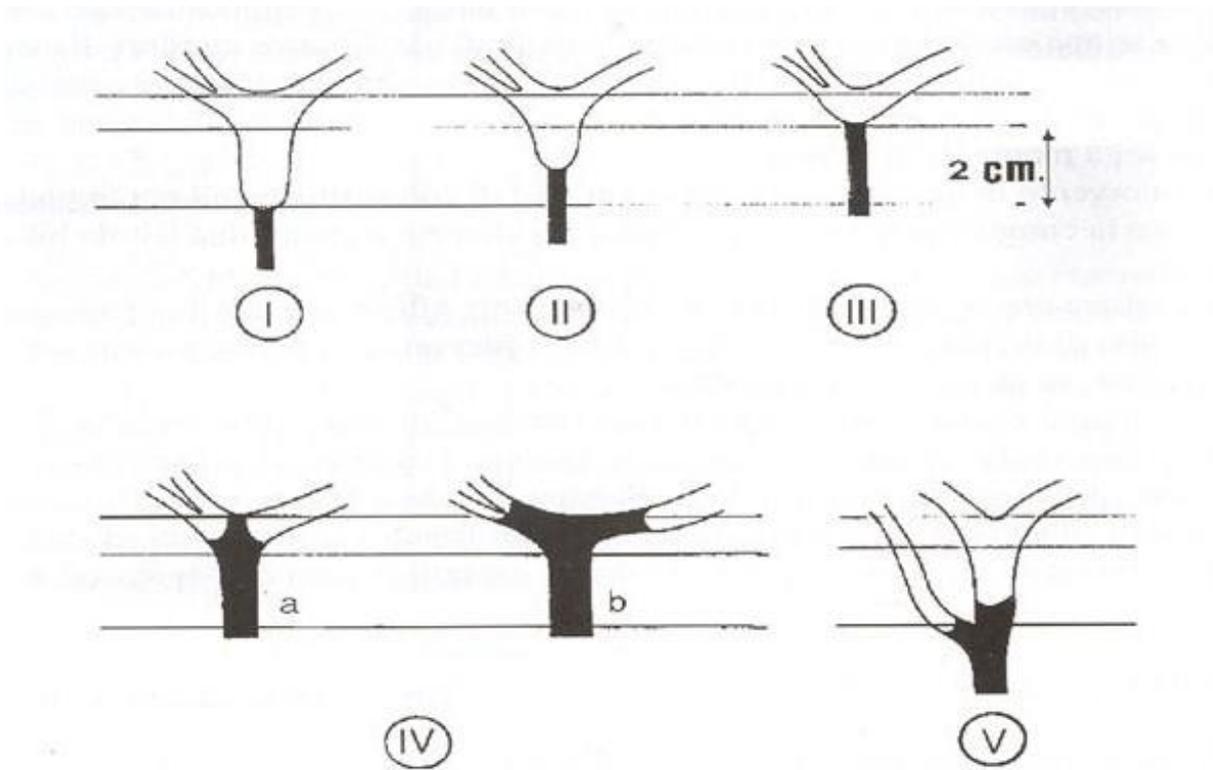


Figura 2. Classificazione LIVBP sec. Bismuth

## **2.2 INCIDENZA DELLA LESIONE IATROGENA DELLA VBP**

L'incidenza della LIVBP rappresenta il principale evento infausto nella colecistectomia, sia essa eseguita con tecnica open che laparoscopica. Negli anni, nonostante i notevoli progressi legati a strumentari chirurgici sempre più sofisticati, al miglioramento della qualità dell'immagine e dell'ergonomia del gesto, la tecnica laparoscopica ha mantenuto un più alto tasso di incidenza di LIVBP, circa il doppio, rispetto alla chirurgia a cielo aperto (3-4). L'incidenza di lesione della LIVBP durante la tecnica tradizionale si attesta secondo i dati presenti in letteratura tra lo 0.1–0.3% (5-6), mentre per la VLC sono dello 0.15–0.7% (7-9) e, a seconda del criterio utilizzato per la definizione di LIVBP in corso di VLC tali valori variano tra lo 0.3% e il 1.4% (10-12).

## **2.3 TRATTAMENTO DELLE LESIONI IATROGENE DELLE VIE BILIARI**

Il tipo di trattamento dipende dalla natura e dalla sede della lesione prodotta. Sono molteplici le possibilità allo stato attuale e spaziano dal drenaggio delle raccolte biliari dei casi non complicati, alla terapia endoscopica che riveste un ruolo importante in questo tipo di lesioni iatrogene da sola o in combinazione con tecniche di radiologia interventistica, fino alla chirurgia di derivazione.

### *Fistole biliari semplici (TIPO A)*

Se la fistola è di bassa portata e ascrivibile a un leakage del dotto cistico o di un piccolo dotto a livello del letto della colecisti ci si dovrà assicurare in primis di trattare l'eventuale bilioma: in caso di drenaggio inserito nel corso dell'intervento, se ben posizionato, potrà essere mantenuto, oppure posizionandolo de novo tramite inserimento percutaneo imaging guidato. Sarà necessario effettuare una CPRE che contestualmente verifichi la presenza di calcolosi residua della VBP o stenosi della papilla di Oddi. Il trattamento prevede, anche in assenza di calcoli, una sfinterotomia per favorire la riduzione della pressione endoluminale che potrebbe alimentare la fistola stessa. Potrà eventualmente essere inserito anche un drenaggio naso-biliare.

### *Fistole biliari maggiori (TIPO B)*

Se diagnosticate in corso di intervento chirurgico possono essere riparate contestualmente con un'anastomosi bilio-biliare o bilio-digestiva. Spesso, però, il riconoscimento avviene nel periodo perioperatorio. In questo caso utile è il trattamento endoscopico con stenting. Le lesioni laterali possono però anche essere complicate da stenosi. In tal caso il trattamento successivo, dopo la chiusura della fistola è uguale a quello che si effettua per le stenosi isolate (Tipo C).

### *Stenosi isolate (TIPO C)*

La terapia endoscopica rappresenta per solito il primo tipo di scelta, con dilatazioni eseguite per mezzo di cateteri a palloncino e il posizionamento di due o più protesi. In caso di fallimento dell'approccio endoscopico tuttavia, il trattamento di scelta per questo tipo di lesioni è quello chirurgico, con la ricostruzione mediante epatico-digiunostomie su ansa Roux-en-Y. Questi interventi

però, sono gravati da un'importante incidenza di complicanze e mortalità, anche se eseguite da chirurghi con grande esperienza.

#### Sezioni complete dei dotti biliari (TIPO D)

Il trattamento chirurgico rappresenta l'opzione più valida con una derivazione bilio-digestiva o un'anastomosi bilio-biliare in caso vengano riconosciute in corso di intervento chirurgico. Se invece vengono diagnosticate precocemente nel post-operatorio il ruolo dell'endoscopia è molto spesso solo diagnostico e generalmente sostituito dalla colangioRM o dalla colangiografia percutanea transepatica che oltre a visualizzare perfettamente l'albero biliare a monte della sezione, permette di drenare le vie biliari, ridurre l'ittero e risolvere l'eventuale colangite prima dell'intervento. In casi selezionati è possibile effettuare un trattamento con protesi, mediante rendez-vous endoscopico transpapillare-percutaneo transepatico.

## 2.4 COSTI ECONOMICI E ASPETTI MEDICO- LEGALI

Le lesioni in corso di VLC rappresentano il principale motivo di cause medico legali in Inghilterra rivolte ai chirurghi generali. Dai dati di letteratura è emerso che tali cause vengono intentate più facilmente in corso di procedura laparoscopica rispetto alla tecnica open (13). Diversi sembrano essere i fattori correlati; in primis, dagli studi effettuati su fascicoli di imputazione medico legale, la grande maggioranza di lesioni a carico della VBP non è riconosciuta immediatamente durante l'intervento chirurgico e il ritardo di diagnosi porterebbe a complicanze e sequele spesso invalidanti fino all'exitus, sfiducia nell'operato del chirurgo da parte del paziente (3,14,15).

In secondo luogo lo studio di Thomas R. e McLean (3) considera altri fattori predisponenti a delle cause legali che poi abbiano successo, come ad esempio il ritardo nella conversione dell'intervento da laparoscopico a open: nella maggioranza dei casi tale switch viene infatti eseguito solo a seguito del verificarsi di una complicanza intraoperatoria, mentre dovrebbe essere preso in considerazione ben prima, quando le condizioni operatorie non sono tali per procedere in sicurezza. Sempre secondo lo studio citato, non sembrano essere invece utili ai fini di prevenire cause giuridiche l'utilizzo routinario del drenaggio sottoepatico o l'impiego sistematico della colangiografia intra operatoria. Quest'ultimo punto però potrebbe essere legato al fatto che nei casi presi in considerazione la IOC era stata utilizzata con l'esclusivo fine di accertare la presenza di una calcolosi residua dell'albero biliare principale (cosa che molto raramente è risultata fonte di contenziosi) e non per la valutazione dell'integrità o dell'anatomia biliare. Per altro, la IOC prevede per l'esecuzione una cisticotomia, quindi in caso di misconoscimento del dotto cistico rispetto alla VBP potrebbe essere essa stessa fonte di LVBP.

In considerazione degli aspetti economici, due studi qui considerati hanno mostrato come la degenza e gli interventi mirati alla gestione delle complicanze rappresentino una voce di costo importante da un punto di vista sanitario; infatti, uno studio di Pankaj e colleghi ha mostrato come il trattamento di una lesione maggiore della VBP abbia un costo 8 volte maggiore rispetto a una colecistectomia non complicata (13). In particolare, l'articolo di Hofmeyr e colleghi dimostra come

una epatico- digiunostomia su ansa alla Roux abbia un costo 6.4 volte superiore rispetto a una VLC non complicata (16).

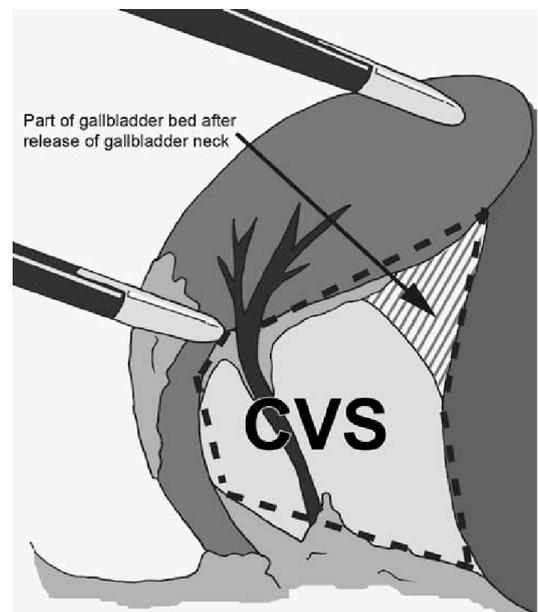
### **3. LA PREVENZIONE DELLE LESIONI IATROGENE DELLE VIE BILIARI IN CORSO DI COLECISTECTOMIA LAPAROSCOPICA: TECNICHE CHIRURGICHE E NUOVI DEVICE**

Finora sono state considerate le tipologie di lesioni iatrogene delle vie biliari e le possibili soluzioni parachirurgiche e chirurgiche. Tali lesioni sono, come già detto, provocate per la maggior parte dei casi da un mancato riconoscimento dell'anatomia delle vie biliari extraepatiche legate a processi infiammatori o variazioni anatomiche. Pertanto l'optimum in questi casi sarebbe poter prevenire, anziché curare; a tale proposito numerosi sono i sistemi messi in campo negli ultimi anni atti a tale scopo e vanno da tecniche chirurgiche per migliorare l'ergonomia dei movimenti in laparoscopia e quindi l'esposizione e la visualizzazione del campo operatorio, ai nuovi devices di ausilio in corso di laparoscopia. Nel primo caso numerosi sono i lavori che hanno considerato come efficace l'identificazione della cosiddetta Critical View of Safety (CVS), ovvero una corretta dissezione del triangolo di Calot e l'identificazione di specifici punti di repere anatomici. Tra i dispositivi ausiliari in laparoscopia accanto alla ben nota Colangiografia intraoperatoria (IOC) e l'ecografia intraoperatoria laparoscopica (LUS), negli ultimi anni si sta facendo strada sempre di più la visualizzazione dell'albero biliare extraepatico per mezzo di coloranti fluorescenti e camere dello spettro dell'infrarosso che ne consentano la visione, ovvero l'utilizzo dell'ICG e della telecamera a NIR.

### 3.1 IL CONCETTO DI CRITICAL VIEW OF SAFETY

Nel 1995 furono Strasberg e colleghi (17) ad indicare per primi una innovativa strategia chirurgica per migliorare la visualizzazione intraoperatoria e quindi ridurre le possibili lesioni iatrogene in corso di VLC. Tale approccio, a cui diede il nome di Critical View of Safety (CVS), si basa su tre tempi chirurgici fondamentali (*Figura 3*):

- 1- Dissezione del triangolo di Calot e del legamento epato- duodenale;
- 2- Mobilizzazione del fondo della colecisti;
- 3- Identificazione e isolamento di due strutture anatomiche specifiche, l'arteria cistica e il dotto cistico.



*Figura 3. Critical view of safety*

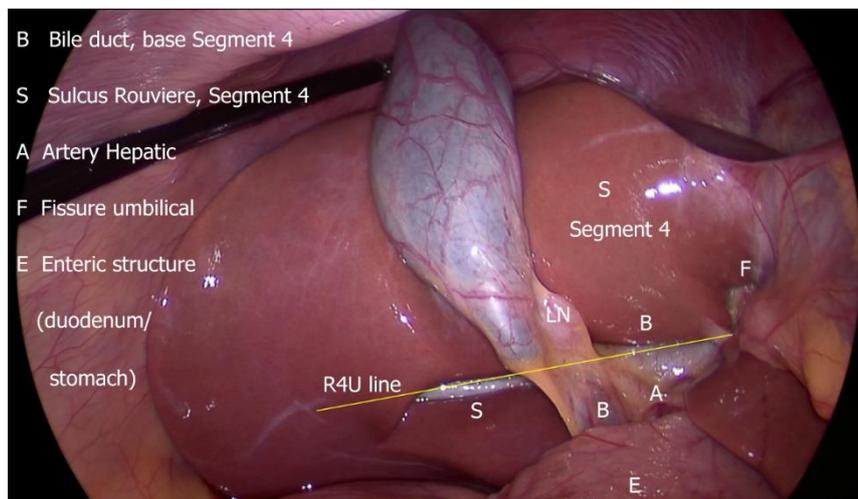
Ad oggi il concetto di CVS è riconosciuto come metodo più efficace per ridurre mortalità e morbilità in corso di VLC e la European Association of Endoscopic Surgery (EAES) la raccomanda come approccio migliore (18).

Nel 2017 nella Delphi consensus (19) oltre 600 esperti internazionali di VLC hanno concordato sulla necessità di ottenere *sempre* la CVS prima di qualsiasi manovra invasiva.

### 3.2 IL CONCETTO DI ZONA DI DISSEZIONE SICURA

L'identificazione dei punti di repere anatomici rende la procedura sicura (20). Questi includono (*Figura 4*):

- 1- Il dotto biliare e la base del IV segmento epatico;
- 2- Il solco di Rouviere;
- 3- L'arteria epatica;
- 4- La fessura ombelicale;
- 5- I visceri cavi come ad esempio duodeno e piloro.



*Figura 4. Immagine tratta da Gupta V, Jain G. Safe laparoscopic cholecystectomy: Adoption of universal culture of safety in cholecystectomy. World J Gastrointest Surg. 2019;11(2):62-84. doi:10.4240/wjgs.v11.i2.62*

La zona di dissezione sicura è compresa cranialmente alla linea che si estende dall'apice del solco di Rouviere alla fessura ombelicale attraversando la base del IV segmento epatico.

Tale linea immaginaria divide la zona di dissezione sicura che è disposta cranialmente a tale linea, da quella pericolosa che è disposta caudalmente.

### **3.3 ECOGRAFIA LAPAROSCOPICA INTRAOPERATORIA (LUS)**

Sono numerosi gli studi che hanno evidenziato la valenza della LUS nella prevenzione delle LIVBP (21). Rispetto alla IOC ha diversi vantaggi: non è invasiva, i tempi per la procedura sono minori e non necessita di esposizione a radiazioni ionizzanti. Tuttavia, la valutazione dell'albero biliare nella sua porzione intrapancreatica e intraepatica risulta meno accurata e la LUS è associata con una più lunga learning curve.

### **3.4 COLANGIOGRAFIA INTRAOPERATORIA**

Dalla sua introduzione nel 1931 fino ai giorni d'oggi la IOC è stata pressoché l'unica metodica per delineare l'anatomia dell'albero biliare intraoperatoriamente. Diversi studi hanno evidenziato come il suo uso routinario ridurrebbe l'incidenza delle LIVBP (22, 23) o quantomeno la loro severità (24,25). Tuttavia il suo reale impiego non è così diffuso e la percentuale di utilizzo varia enormemente a seconda delle strutture ospedaliere e della formazione dei chirurghi. Inoltre comporta una serie di svantaggi: tempi operatori più lunghi, costi più alti per necessità di ulteriori apparecchiature e personale dedicato, chirurghi con specifica formazione, esposizione a radiazioni ionizzanti nonché la maggiore possibilità di LIVBP causata dall'introduzione transcistica del catetere per la colangiografia (26,27)

### 3.5 FLUORESCENZA E SUO UTILIZZO IN CHIRURGIA

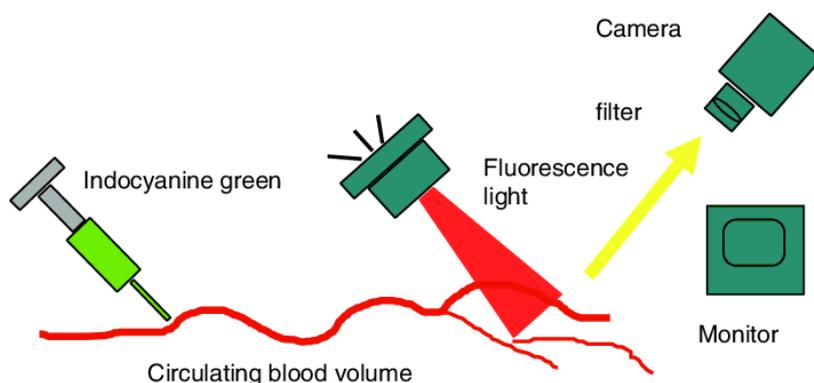
La fluorescenza è la proprietà di alcune molecole (fluorocromi) di emettere radiazioni fluorescenti quando eccitate da un fascio laser o esposto e alla luce infrarossa (NIR) a lunghezze d'onda specifiche (28).

Il colorante Verde Indocianina (ICG) è un composto solubile in acqua con proprietà fluorescenti visibili all'occhio umano solo a determinate lunghezze d'onda, nello specifico quelle del “quasi infrarosso” o “near infra- red (NIR), caratteristica che è stata sfruttata nella pratica medica fin dagli anni '50.

Il picco di assorbimento ottico dell'ICG è di 800 nm, con lunghezze d'onda a fluorescenza di picco di 840 nm nel sangue; la fluorescenza può essere rilevata utilizzando specifiche telecamere e quindi trasmessa ad uno schermo video, consentendo così all'osservatore di visualizzare aree di interesse anatomico dove il tracciante si è accumulato (*Figura 5*).

La dose standard comunemente somministrata nella pratica clinica (0,1–0,5mg/ml per kg di peso corporeo) è ben al di sotto del livello di tossicità (28).

Una volta iniettato, l'ICG si lega alle proteine del sangue e si accumula negli epatociti, per essere secreto esclusivamente per mezzo della bile.



*Figura 5*

Negli ultimi anni il suo utilizzo nella pratica chirurgica è cresciuto, soprattutto nel campo della laparoscopia, dove fornisce dettagli importanti in corso di intervento su alcuni aspetti anatomici. Il suo campo d'impiego varia dalla ricerca del linfonodo sentinella, alla valutazione del drenaggio linfatico, l'identificazione dell'anatomia vascolare per il controllo della perfusione delle anastomosi nella chirurgia del colon-retto, alla visualizzazione dell'albero biliare nella colecistectomia laparoscopica ma anche nella valutazione in corso di resezioni epatiche e trapianti d'organo.

### **3.5.1 UTILIZZO DELLA FLUORESCENZA NELLE RESEZIONI INTESTINALI**

Per la valutazione della perfusione dell'intestino, l'ICG diluito viene iniettato utilizzando due boli da 3 ml, ciascuno ad una concentrazione di 0,2 mg / kg. Il primo bolo viene somministrato dopo aver sezionato i vasi di apporto sanguigno, questo facilita la resezione fornendo informazioni sulle aree ben perfuse. Il secondo bolo viene somministrato prima dell'anastomosi intestinale per confermare una vascolarizzazione adeguata (29).

### **3.5.2 MAPPAGGIO VASCOLARE E VALUTAZIONE DELLA PERFUSIONE NEGLI ORGANI SOLIDI**

In considerazione della proprietà di visualizzazione dell'anatomia vascolare, l'ICG viene impiegato soprattutto nei casi in cui ci sia modo di sospettare della varianti anatomiche come in caso di nefrectomia o splenectomia parziale, o valutazione di perfusioni d'organo dopo trapianto di rene, del tubulo gastrico in corso di esofagectomia e nelle resezioni epatiche.

### 3.5.3 UTILIZZO DELL'ICG NELLA COLECISTECTOMIA LAPAROSCOPICA

L' ICG viene iniettato per via endovenosa prima dell'intervento. Quando l'ICG viene somministrato durante l'intervento chirurgico, le immagini in fluorescenza dei dotti biliari devono essere ottenute almeno 15 minuti dopo l'iniezione endovenosa. La fluorescenza nei dotti biliari può persistere per più di 7 ore dopo la somministrazione. Dopo aver sezionato le aderenze attorno al legamento epatoduodenale, viene eseguita la visualizzazione in fluorescenza per identificare l'anatomia dei dotti biliari extraepatici cambiando le immagini utilizzando gli interruttori del filtro sulla testa della telecamera e / o la sorgente di luce nel sistema di imaging laparoscopico (*Figura 6*). Il triangolo di Calot viene quindi sezionato per raggiungere la "critical view of safety".



*Figura 6. Colonna laparoscopica dotata di camera con visione NIR*

### **3.5.4 TIMING OTTIMALE DI SOMMINISTRAZIONE DELL' ICG NELLA COLECISTECTOMIA LAPAROSCOPICA**

Il contrasto di illuminazione tra la brillantezza della colecisti, del DC e della VBP rispetto al fegato in corso di visione con NIR garantisce la sicurezza del gesto chirurgico; infatti, minore è la brillantezza del fegato, maggiormente saranno in evidenza le strutture anatomiche da identificare correttamente per ridurre il rischio di lesioni iatrogene.

In uno studio di Kono e colleghi viene evidenziata come la qualità dell'immagine fluorescente dipenda dalle tempistiche di somministrazione dell'ICG (26). Verbeek e colleghi (30) hanno eseguito nel 2014 uno studio con timing e dosaggi differenti di somministrazione dell'ICG: hanno iniettato 5 mg 30 minuti prima dell'intervento, 10 mg a 30 minuti, 10 mg 24 ore prima della VLC o 20 mg 24 ore prima. Tale serie ha dimostrato che la somministrazione di 10 mg 24 ore prima dell'intervento riduceva significativamente la brillantezza del fegato e consentiva la visualizzazione in fluorescenza con un segnale stabile. Tuttavia, in accordo con quanto evidenziato nello studio di Tsutsui e colleghi, il lavoro di Verbeek presenta delle limitazioni: in primis sono stati considerati solo due timing, quello a 30 minuti e quello a 24 ore, lasciando un ampio lasso di tempo non indagato. In secondo luogo, la somministrazione 24 ore prima dell'intervento chirurgico implica per il paziente l'ospedalizzazione il giorno precedente l'intervento, con aumento dei costi, della possibilità di infezioni nosocomiali oltre a non essere previsto dal DRG nazionale italiano che prevede per il trattamento della patologia litiasica della colecisti un regime di one day surgery.

Nella serie di Tsutsui e colleghi (31) hanno esaminato 8 tempistiche (3, 6, 9, 12, 15, 18, e 24 h prima dell'intervento) con una dose massima di 25 mg di ICG.

Il rapporto di intensità di luminanza tra la colecisti/fegato, DC/fegato, e il VBP/ fegato era 1 nei gruppi valutati a 15 ore, 18 ore, e 24 ore. Il picco di maggiore visibilità è stato raggiunto nel gruppo a 15 ore.

Nel 2016 uno studio di Zarrinpar e colleghi ha considerato la somministrazione di ICG a dosaggi (0,02-0,25 mg/kg) e tempi (10-180 min) differenti e ha concluso che una dose di 0,25 mg/kg somministrata almeno 45 minuti prima della visualizzazione facilita l'identificazione anatomica intraoperatoria (32).

### **3.6 COLANGIOGRAFIA INTRAOPERATORIA VERSUS UTILIZZO DEL VERDE INDOCIANINA**

Secondo un recente studio pubblicato nel 2020 da Quaresima e colleghi (33), l'utilizzo del verde indocianina e della camera NIR in corso di VLC sarebbe uno strumento sicuro ed efficace nell'identificazione precoce dei reperi anatomici, ridurrebbe i tempi operatori se paragonato ai casi in cui viene utilizzata la IOC, anche nei casi in cui il primo operatore è uno specializzando.

La VLC con ICG, sempre secondo tale studio, è risultata efficace anche nei casi di colecistite acuta e negli obesi.

Nello studio di Pax e colleghi del 2018 la visualizzazione dell'albero biliare extra epatico è avvenuta più rapidamente in NIR rispetto alla IOC ( $1.5 \pm 0.9$  vs.  $7.3 \pm 5.0$  min); la visualizzazione in NIR del DC è stata del 67.5% dei pazienti e della VBP del 66.2% prima della dissezione del Calot. Nel corso della dissezione, DC e VBP sono state identificate in NIR nel 95.9% e 71.2% dei pazienti rispettivamente. In questo studio inoltre un BMI > 25 kg/m<sup>2</sup> e il sesso maschile sono stati correlati a una significativa riduzione di visualizzazione delle strutture anatomiche prima della dissezione del triangolo di Calot. Gli autori hanno concluso che la visualizzazione in NIR aumenta la sicurezza dell'intervento di VLC nel 70% dei pazienti; tale procedura è semplice, non invasiva e consente una visualizzazione real time dell'albero biliare, migliorando la possibilità di identificare anomalie anatomiche e di intervenire rapidamente e precocemente. Tuttavia, secondo tale studio, un elevato BMI inficerebbe sulla capacità di visualizzazione (34).

Infine, una systematic review di Vlek e colleghi del 2017 ha valutato i risultati ottenuti da 19 studi; la visualizzazione del DC è stata del 86.5% prima della dissezione del triangolo di Calot e del 96.5% dopo la dissezione. Secondo tale ricerca, c'è una moderata evidenza che il DC sia più visualizzabile in corso di NIR rispetto alla IOC, ma tale differenza non è risultata statisticamente significativa (RR 1.16; 95% CI 1.00-1.35); gli autori concludono che, sebbene l'utilizzo di ICG e della IOC diano risultati comparabili, per semplicità di utilizzo e minori complicanze, l'ICG ha il

potenziale di soppiantare la IOC nell'uso routinario di visualizzazione dell'albero biliare in corso di VLC. Tuttavia, la mancanza di standardizzazione rispetto a tempi e dosi di somministrazione dell'ICG rende i risultati di difficile comparazione (35).

## 4. MATERIALI E METODI

Dal 2017 sono stati selezionati i pazienti sottoposti a VLC in regime di elezione presso l'Ospedale "Dono Svizzero" di Formia, struttura ad alto volume per VLC; i casi considerati avevano in anamnesi una pregressa colecistite, o pancreatite o calcolosi della VBP trattata endoscopicamente con CPRE. Per questo studio sono stati analizzati i risultati dei casi in cui l'intervallo di tempo tra l'evento acuto e l'intervento in elezione non superasse i 45 giorni. Tutti gli interventi sono stati eseguiti dallo stesso operatore, in regime di one day surgery e con pazienti ASA I-II.

*Criteri di esclusione* sono stati:  $ASA \geq III$ , pazienti ricoverati in regime ordinario con degenza superiore a 1 giorno o con evento acuto in atto; infine, non sono stati considerati i casi con storia anamnestica positiva per calcolosi della colecisti ma negativa per pregressi eventi acuti nell'intervallo di tempo di 45 giorni.

I pz sono stati suddivisi in due gruppi:

- a) Gruppo **A**- comprendente pazienti a cui è stato somministrato l'ICG,
- b) Gruppo **B**- formato da pazienti senza ICG.

L'esclusione della somministrazione dell'ICG è stata legata a mancato consenso da parte del paziente, storia di allergie a mezzi di contrasto, insufficienza renale o patologie tiroidee (ipertiroidismo) e ha compreso anche i casi in cui inizialmente (primi 7 mesi del 2017) la procedura non era eseguita per mancanza dello strumentario idoneo.

La somministrazione dell'ICG è stata eseguita 6 ore prima dell'intervento chirurgico alla dose di 10 mg, con iniezione endovenosa, previo consenso specifico somministrato al paziente e alla presenza del medico chirurgo.

Per ogni paziente sono stati registrati dati anagrafici, tempi operatori e complicanze intra e perioperatorie.

Inoltre, nel corso di ogni procedura chirurgica sia per il gruppo A (con ICG) che per il gruppo

B (senza ICG), sono state annotate la corretta o mancata visualizzazione delle strutture anatomiche, annotazione eseguita sia prima della dissezione del triangolo di Calot, che successivamente. Per il gruppo A è stata eseguita una ulteriore valutazione, ovvero il confronto, *per il medesimo paziente*, della visualizzazione delle strutture anatomiche prima e dopo visualizzazione in NIR, sia prima della dissezione del triangolo di Calot che successivamente.

Tra le strutture anatomiche analizzate per questa serie clinica abbiamo considerato:

- dotto cistico (DC),
- arteria cistica (AC),
- via biliare principale (VBP).

#### **4.1 ANALISI STATISTICA**

È stata effettuata un'analisi statistica monovariata e multivariata. Le differenze di frequenza sono state elaborate mediante test del Chi Quadro con correzione di Fisher, bidirezionale; le variabili continue (età, tempo operatorio) con il test T di Student.

## 5. RISULTATI

È stata eseguita un'analisi statistica su una serie continua di pazienti ricoverati dal 2017 per calcolosi della colecisti con pregresso evento acuto. Lo studio è stato interrotto a Marzo 2020 per il blocco dei ricoveri in regime ordinario dovuto all'emergenza sanitaria legata alla diffusione del Nuovo Coronavirus.

### 6.1 ANALISI DESCRITTIVA

#### 6.1.1 RISULTATI DEL CAMPIONE TOTALE

Non sono stati registrati eventi avversi legati alla somministrazione dell'ICG.

Il numero totale dei pazienti è stato di 189 di cui 58 femmine e 131 maschi, con età media di 55,7 anni (mediana 59, range 19-42). 92 pazienti erano affetti da comorbidità (ipertensione arteriosa, diabete di tipo II).

I pazienti con pregressa colecistite erano 131, con pregressa pancreatite 38, quelli sottoposti a CPRE con clearance della VBP e sfinterotomia 20.

Il tempo di attesa tra l'evento acuto e l'intervento chirurgico laparoscopico è stato di una media di 31.5 giorni (mediana 31, range 19-44).

Il tempo operatorio medio è stato di 44,1 minuti (mediana 46, range 21-66) (*Tabella 1*).

14 pazienti hanno sviluppato complicanze intra o perioperatorie, di cui 3 sanguinamenti, 1 conversione open, nessuna lesione completa della VBP, 2 leakage del DC, 1 leakage di un dotto accessorio, 1 leakage della VBP, 1 stenosi parziale della VBP, 1 raccolta sottoepatica, 2 calcolosi residue della VBP e 2 pancreatiti post operatoria (*Tabella 2*).

I pazienti sono stati divisi in due gruppi:

- a) Gruppo **A**- comprendente pazienti a cui è stato somministrato l'ICG,
- b) Gruppo **B** formato da pazienti senza ICG.

### 6.1.2 RISULTATI GRUPPO A- con ICG

119 pazienti sono stati sottoposti a iniezione di ICG 6 ore prima dell'intervento chirurgico. Di questi 39 erano femmine e 80 maschi. L'età media è di 58,1 anni (mediana 63, range 19-79). In 63 erano affetti da comorbidità. 81 pazienti hanno avuto una pregressa colecistite, 13 pregressa CPRE con clearance della VBP e sfinterotomia, 25 una pregressa pancreatite. Il tempo medio intercorso tra l'evento acuto e l'intervento chirurgico è stato di 31,6 giorni (mediana 31, range 19-42). Il tempo operatorio medio è stato di 41 minuti (mediana 40, range 22-66) (*Tabella 1*).

Le complicanze totali per questo gruppo sono state 3, di cui 1 sanguinamento intraoperatorio dal letto della colecisti che è stato risolto con coagulazione per mezzo di pinza bipolare e non ha richiesto trasfusioni, 1 pancreatite di lieve entità dell'immediato post operatorio in assenza di calcolosi residua della VBP, trattata conservativamente. In un caso si è sviluppata una raccolta sottoepatica identificata in V giornata post operatoria, accompagnata da iperpiressia e neutrofilia; sono state eseguite una ecografia e una Tc dell'addome che hanno confermato il reperto di 7x8 cm e il paziente è stato sottoposto a terapia antibiotica, posizionamento di drenaggio percutaneo eco guidato, rimosso dopo 10 giorni con risoluzione del quadro clinico (*Tabella 2*).

Per ogni paziente, in corso di intervento chirurgico, è stata annotata la corretta visualizzazione delle strutture anatomiche (*Tabella 3*) di seguito elencate prima e dopo visualizzazione in NIR, prima e dopo la sezione del triangolo di Calot eseguita con dissettore bipolare:

- Dotto cistico (DC)
- Arteria cistica (AC)
- VBP

VISUALIZZAZIONE *senza NIR prima* DELLA DISSEZIONE DEL TRIANGOLO DI CALOT

- DC: 100/119 (84%)
- AC: 117/119 (98,3%)
- VBP: 105/119 (88,2%)

VISUALIZZAZIONE *con NIR prima* DELLA DISSEZIONE DEL TRIANGOLO DI CALOT

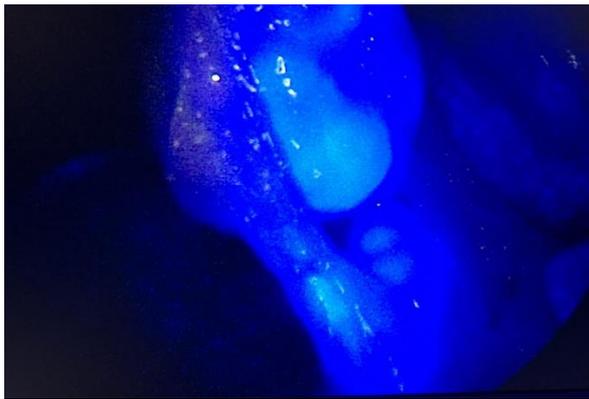
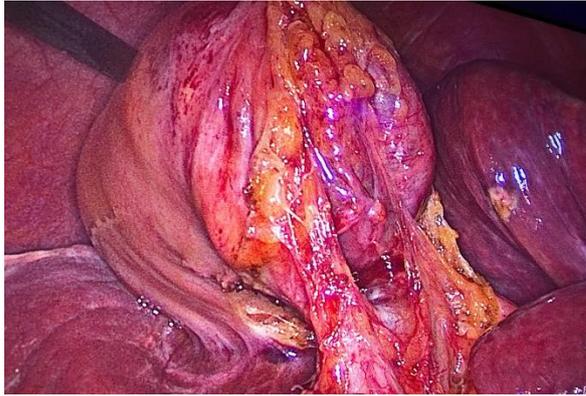
- DC: 116/119 (97,5%)
- AC: 119/119 (100%)
- VBP: 116/119 (97,5%)

VISUALIZZAZIONE *senza NIR dopo* DISSEZIONE DEL TRIANGOLO DI CALOT

- DC:117/119 (98,3%)
- AC:119/119 (100%)
- VBP:116/119 (97,5%)

VISUALIZZAZIONE *con NIR dopo* DISSEZIONE DEL TRIANGOLO DI CALOT

- DC:117/119 (98,3%)
- AC:119/119 (100%)
- VBP:116/119 (97,5%)



### 6.1.3 RISULTATI GRUPPO B- senza ICG

70 pazienti sono stati sottoposti a intervento chirurgico senza iniezione di ICG. Di questi 19 erano femmine e 51 maschi. L'età media è di 51,6 anni (mediana 54, range 19-82). In 29 erano affetti da comorbidità. 50 pazienti hanno avuto una pregressa colecistite, 7 pregressa CPRE con clearance della VBP e sfinterotomia, 13 una pregressa pancreatite. Il tempo medio intercorso tra l'evento acuto e l'intervento chirurgico è stato di 31,1 giorni (mediana 30, range 29-44). Il tempo operatorio medio è stato di 49,3 minuti (mediana 49, range 21-66) (*Tabella 1*). Le complicanze totali per questo gruppo sono state 11, di cui 2 sanguinamenti intraoperatori dal letto della colecisti che sono stati risolti con coagulazione per mezzo di pinza bipolare e non hanno richiesto trasfusioni, 2 leakage del DC che sono stati trattati con CPRE e sfinterotomia e posizionamento di sondino naso biliare in quanto la raccolta risultava ben drenata dal drenaggio inserito routinariamente durante l'intervento chirurgico; 1 paziente ha avuto un leakage di un dotto accessorio del letto della colecisti, diagnosticato in I

giornata post operatoria, ben drenato dal drenaggio inserito in corso di intervento ed è stato trattato conservativamente con risoluzione spontanea del leak in IV giornata post operatoria. Si è verificato 1 leakage della VBP scoperto in I giornata post operatoria e ha richiesto una CPRE con sfinterotomia e posizionamento di stent nella VBP. Si è registrato 1 caso di conversione open dovuto alla fibrosi importante che avvolgeva a manicotto le vie biliari extraepatiche e che rendeva difficoltoso il discernimento delle strutture anatomiche. Tra le altre complicanze si è verificata 1 stenosi parziale della VBP trattata endoscopicamente con posizionamento di stent, 1 pancreatite di lieve entità dell'immediato post operatorio che è stata trattata conservativamente, e 2 calcolosi residue della VBP trattate con CPRE, clearance della VBP e sfinterotomia (*Tabella 2*).

Per ogni paziente, in corso di intervento chirurgico, è stata annotata la corretta visualizzazione delle strutture anatomiche di seguito elencate prima e dopo la sezione del triangolo di Calot eseguita con dissettore bipolare (*Tabella 3*):

- Dotto cistico (DC)
- Arteria cistica (AC)
- VBP

#### VISUALIZZAZIONE *prima* della DISSEZIONE DEL TRIANGOLO DI CALOT

- DC: 63/70 (90%)
- AC: 67/70 (95,7%)
- VBP: 64/70 (91,4%)

#### VISUALIZZAZIONE *dopo* la DISSEZIONE DEL TRIANGOLO DI CALOT

- DC:63/70 (90%)
- AC:66/70 (94,3%)
- VBP:65/70 (92,8%)

	Totale	Gruppo A (con ICG)	Gruppo B (senza ICG)
<b>Pazienti</b>	189	119	70
<b>M</b>	131	80	51
<b>F</b>	58	39	19
<b>Età (media, anni)</b>	55.7	<i>58.1</i>	51.6
<b>Comorbidità</b>	92	63	29
<b>colecistite</b>	131	81	50
<b>pancreatite</b>	38	25	13
<b>CPRE e sfinterotomia</b>	20	13	7
<b>Tempo operatorio (media, Minuti)</b>	44.1	41	<i>49.3</i>

Tabella 1. In rosso sono segnalate le differenze statisticamente significative

	Totale	Gruppo A (con ICG)	Gruppo B (senza ICG)
<b>Complicanze totali</b>	14/189 (1.6%)	<b>3/119 (2.5%)</b>	<b>11/70 (15.7%)</b>
<b>Sanguinamenti</b>	3	1	2
<b>Lesione completa VBP</b>	0	0	0
<b>Leakage VBP</b>	1	0	1
<b>Leakage DC</b>	2	0	2
<b>Leakage dotto accessorio</b>	1	0	1
<b>Stenosi parziale VBP</b>	1	0	1
<b>Raccolta sottoepatica</b>	1	1	0
<b>Calcolosi residua VBP</b>	2	0	2
<b>Pancreatite post operatoria</b>	2	1	1
<b>Conversione open</b>	1	0	1

Tabella 2. Complicanze. In rosso sono segnate le differenze statisticamente significative

	Visualizzazione PRIMA della dissezione del triangolo di Calot			Visualizzazione DOPO la dissezione del triangolo di Calot		
	Gruppo A (prima del NIR)	Gruppo A (dopo NIR)	Gruppo B (senza ICG)	Gruppo A (prima del NIR)	Gruppo A (dopo NIR)	Gruppo B (senza ICG)
<b>Dotto cistico (DC)</b>	100/119 (84%)	116/119 (97,5%)	63/70 (90%)	117/119 (98,3%)	117/119 (98,3%)	63/70 (90%)
<b>Arteria cistica (AC)</b>	117/119 (98,3%)	119/119 (100%)	66/70 (94,3%)	119/119 (100%)	119/119 (100%)	66/70 (94,3%)
<b>Via biliare principale (VBP)</b>	105/119 (88,2%)	116/119 (97,5%)	64/70 (91,4%)	116/119 (97,5%)	116/119 (97,5%)	65/70 (92,9%)

Tabella 3 Visualizzazione delle strutture anatomiche. Osservazione condotta con confronto tra gruppo A e gruppo B, prima e dopo la dissezione del triangolo di Calot, e all'interno dello stesso gruppo A, prima e dopo utilizzo della camera in NIR.

In rosso sono segnate le differenze statisticamente significative

## 5.2 ANALISI STATISTICA COMPOSIZIONE DEL CAMPIONE

La differenza di *età* è risultata statisticamente significativa tra i due gruppi ( $p=0.013$ ), con una media per pazienti del gruppo A (con ICG) più alta (gruppo A 58,1 vs gruppo B 51,6).

La distribuzione per sesso e per comorbidità è risultata uniforme nei due gruppi e non statisticamente significativa.

La differenza tra *tempo medio operatorio* per il gruppo A (41 minuti) e per il gruppo B (49.3 minuti) è risultata statisticamente significativa ( $p=0.000$ ).

*Fattori di confondimento*: è stata considerata solo la comorbidità, che non risulta correlata significativamente con l'esito "complicanza". Le frequenze dei fattori pregressa colecistite, pregressa ERCP e pregressa pancreatite sono troppo basse per essere considerate nell'analisi statistica.

*Limiti dello studio*: la popolazione campione presa in esame in questa serie non risulta randomizzata e i due gruppi non risultano omogenei per età.

### **Visualizzazione strutture anatomiche- confronto nel gruppo A tra visualizzazione in NIR e senza visualizzazione in NIR, prima e dopo dissezione del triangolo di Calot**

L'analisi statistica ha evidenziato che la visualizzazione della **VBP** nel gruppo A *prima della dissezione del Calot* è significativamente migliore durante la visualizzazione in NIR (105 identificazioni di VBP senza NIR versus 116 con NIR,  $p\leq 0.005$ ). Non vi è, per contro, *nessuna differenza dopo la dissezione del Calot*.

Anche la visualizzazione del **DC** risulta significativamente migliore con NIR *prima della dissezione del Calot* (100 identificazioni di DC senza NIR versus 116 con NIR,  $p=0,005$ ). Nessuna differenza è stata rilevata invece *dopo la dissezione del Calot*.

Per la visualizzazione dell'**AC** non sono state riscontrate differenze statisticamente significative in merito all'utilizzo del NIR, né prima né dopo dissezione del triangolo di Calot.

## **Visualizzazione strutture anatomiche- confronto tra gruppo A e gruppo B, prima e dopo dissezione del triangolo di Calot**

L'analisi statistica ha rivelato una differenza significativa nella visualizzazione del *DC* ( $p=0.05$ ) e dell'*AC* ( $p=0.049$ ) *prima della dissezione del triangolo di Calot* nei pazienti sottoposti a ICG (gruppo A), mentre non significative sono risultate la visualizzazione della *VBP*. *Dopo dissezione*, l'unico valore risultato significativo è stato la visualizzazione del *DC*, sempre nei pazienti del gruppo A ( $p=0.014$ ).

## **Analisi multivariata logistica lineare per esito “complicanza”**

Sono stati considerati tutti i fattori che teoricamente possono influire sull'esito complicanza (somministrazione di ICG, sesso, età, pregressa colecistite, pregressa pancreatite, pregressa CPRE, comorbidità).

Risultano significativi nel produrre l'esito complicanza solo il sesso maschile (complicanze più frequenti) con un valore di  $p=0.042$  e i pazienti del gruppo B, ovvero i casi in cui non è stato somministrato ICG (complicanze più frequenti) con valore di  $p=0.005$ .

L'analisi monovariata dei diversi esiti possibili è stata eseguita per i due gruppi e si è dimostrato che il confronto tra le complicanze riportate dal gruppo A (3 su 119 pazienti, 2.5%) e dal gruppo B (11 su 70 pazienti, 15.7%) è risultato statisticamente significativo ( $p=0.005$ ).

In definitiva, quindi, solo il mancato utilizzo dell'ICG (pazienti gruppo B) e il sesso maschile predicono il rischio di complicanza (con un peso di 0,214). Il modello spiega, perciò, il 21.4 % della varianza totale.

Dai risultati ottenuti analizzando questa serie clinica, si può dedurre come l'utilizzo del verde indocianina *riduca significativamente le complicanze perioperatorie e i tempi chirurgici*; inoltre, l'utilizzo dell'ICG e della visualizzazione in NIR *migliora significativamente l'identificazione della VBP e del DC prima della dissezione del triangolo di Calot e del DC dopo dissezione*.

## 6. DISCUSSIONE

L'introduzione della laparoscopia nel trattamento della calcolosi della colecisti e delle sue complicanze ha sicuramente comportato dei vantaggi in termini di riduzione del dolore post operatorio e della degenza, nonché del ritorno alle attività di vita quotidiane. Tuttavia, i tassi di incidenza di LIVBP sono 5 volte superiori rispetto alla tecnica open (36) e si aggirano dallo 0.2 all' 1.5 %, a seconda delle statistiche (37,38). Tale aumentato rischio si spiegherebbe con i limiti che la VLC ha in se e cioè la visione unicamente bidimensionale, la mancanza di percezione tattile e la ridotta gamma di movimenti consentiti dagli strumenti e dai trocar ed è, in generale, legato al mancato riconoscimento delle strutture anatomiche o alle loro varianti.

Il paziente che va incontro a una LIVBP riporta un peggioramento della qualità di vita (39,40), ha una sostanziale riduzione di aspettativa di vita (41,42) comportando nell'insieme un aumento dei costi sanitari e di cause medico- legali (3,13-15).

Dal 1931, anno della sua introduzione (43), la IOC ha rappresentato per molti anni l'unico strumento per la definizione anatomica intraoperatoria dell'albero biliare extraepatico, guidando le successive fasi operative in corso di colecistectomia prima open e poi videolaparoscopica. Tuttavia la IOC è gravata da una serie di svantaggi che ne limitano la diffusione su larga scala; non tutti i centri ospedalieri sono dotati di adeguato strumentario, richiede una formazione ad hoc con una lunga learning curve, implica l'impiego di personale ausiliario, espone il paziente e l'equipe di sala operatoria a radiazioni ionizzanti, ma soprattutto il suo corretto impiego non può prescindere dalla dissezione anatomica del dotto cistico e dalla sua incisione che servirà come punto di ingresso per il catetere colangiografico. Tale ultimo punto rappresenta il limite maggiore della metodica in quanto potrebbe predisporre a lesioni iatrogene dell'albero biliare extraepatico.

L'utilizzo negli anni di tecniche chirurgiche laparoscopiche come l'ottenimento della critical view of safety ha migliorato la sicurezza degli operatori chirurgici, identificando punti di repere

anatomici e zone di sicurezza nelle quali iniziare la dissezione. Tuttavia, anche in questo caso si tratta di una dissezione “alla cieca”, eseguita spesso senza la diretta visualizzazione delle strutture anatomiche, ma solo individuando il piano in cui presumibilmente o più probabilmente tali manovre risultano più sicure.

La visualizzazione in NIR con ICG risponde a queste necessità: si tratta di una metodica di facile utilizzo, non invasiva, che non richiede una learning curve né personale specializzato, non espone a radiazioni ionizzanti e non implica costi aggiuntivi perché i filtri ottici per la visualizzazione della fluorescenza sono incorporati all'interno di una camera adattabile alle comuni colonne laparoscopiche. Più importante, la visualizzazione delle strutture anatomiche può avvenire in totale sicurezza prima della dissezione del triangolo di Calot e può essere ripetuta ogni volta si voglia nel corso dell'intervento a conferma della bontà dei gesti chirurgici.

Numerosi sono gli studi in letteratura che riguardano le problematiche di standardizzazione del timing di somministrazione dell'ICG al paziente e del suo dosaggio (26,30-32), sebbene ad oggi ancora manchi una precisa indicazione. Nel nostro studio i pazienti sono stati sottoposti a ICG 6 ore prima dell'intervento alla dose di 10 mg in un unico bolo; tale scelta è stata dettata dalla necessità da un lato di ridurre la brillantezza del fegato rispetto alle vie biliari extraepatiche e quindi migliorarne il contrasto e, dall'altro, dal rispetto delle tempistiche di ricovero per una VLC che prevedono un regime di one day surgery. Infine, il dosaggio proposto è quello che ha consentito anche dopo 6 ore di avere una chiara visualizzazione in fluorescenza delle strutture anatomiche.

La serie oggetto di questo studio è stata scelta in base alla presenza in anamnesi di pregressi processi infiammatori quali colecistiti, pancreatiti o interventi sulla VBP in corso di CPRE; le razioni infiammatorie, infatti producono delle aderenze più o meno lasse che nascondono l'anatomia della regione biliare extraepatica. In questi casi una dissezione “alla cieca” comporta di per sé un aumentato rischio di lesioni iatrogene. I pazienti sono stati divisi in due gruppi, gruppo A con ICG e gruppo B senza in modo da poter confrontare i dati relativi a tempi operatori, complicanze e visualizzazione di strutture anatomiche come la VBP, il DC e l'AC. Inoltre, la medesima analisi è stata condotta anche

all'interno del gruppo A, permettendo la valutazione sullo stesso paziente di tali variabili.

I risultati dell'analisi statistica condotta, danno ragione del fatto che i pazienti sottoposti a ICG hanno tempi operatori più brevi, riportano meno complicanze dei pazienti sottoposti a VLC senza ICG; inoltre, la visualizzazione in NIR migliora il riconoscimento di strutture anatomiche quali il DC e la VBP prima della dissezione del triangolo di Calot. Tale miglioramento è stato registrato anche nella systematic review condotta da Vlek e colleghi (35) in cui la visualizzazione del DC è stata dell'86.5% prima della dissezione del triangolo di Calot e del 96.5% dopo, nella serie proposta da Kono e colleghi (26) in cui è stata indagata invece la corretta identificazione della confluenza tra il DC e il dotto epatico comune, visualizzabile in NIR nel 74% dei pazienti prima della dissezione del Calot e nel 92% dopo.

Questo studio ha però dei limiti: innanzitutto la mancanza di una randomizzazione dei pazienti, quindi la mancanza di dati inerenti al BMI e soprattutto alla presenza di un aumento del tessuto adiposo intraddominale. Alcuni studi sostengono infatti che lo spessore creato dall'adipe riduca la visualizzazione in NIR (44), mentre altri concludono che sebbene vi siano delle differenze di visualizzazione, non sono tali da risultare significative e inficiare quindi la corretta visualizzazione delle strutture anatomiche (35).

## 7. CONCLUSIONI

L'utilizzo del verde indocianina e delle camere con visualizzazione in NIR migliora il riconoscimento delle strutture anatomiche delle vie biliari extraepatiche, in particolare del dotto cistico e della via biliare principale prima della dissezione del triangolo di Calot.

È pertanto una metodica di facile utilizzo che non richiede una preparazione specifica, non espone il personale di sala operatoria e il paziente a rischi, non è invasiva, riduce i tempi operatori e le complicanze dovute a possibili lesioni iatrogene, soprattutto in condizioni sfavorevoli come pregressi eventi infiammatori che diminuiscono la visibilità e il discernimento dei punti di repere anatomici.

Tuttavia, la mancanza di una standardizzazione nei tempi e dosaggi di somministrazione del colorante fluorescente rende gli studi in circolazione di difficile comparazione.

In futuro, si auspica una più larga diffusione di tale metodica, soprattutto nei centri ospedalieri di periferia in cui spesso, gli alti volumi di interventi, richiedono l'utilizzo di metodiche che siano al contempo all'avanguardia ma anche di facile e pratico utilizzo.

## 8. BIBLIOGRAFIA

1. Bergman J, Van den Brink GR, Rauws E, De Wit L, Obertop H, Huibregtse K, Tytgat GN, Gouma DJ. Treatment of bile duct lesions after laparoscopic cholecystectomy. *Gut* 1996;38:141-7
2. Bismuth H, Majno PE. Biliary strictures: classification based on the principles of surgical treatment. *World J Surg* 2001;25(10):1241-4
3. McLean TR. (2006) Risk management observations from litigation involving laparoscopic cholecystectomy. *Arch Surg* 141:643–648.
4. Connor S, Garden OJ. (2006) Bile duct injury in the era of laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 93:158–168.
5. Roslyn JJ, Pinns GS, Hughes GS, et al. Open cholecystectomy: a contemporary analysis of 42,474 patients. *Ann Surg* 1993; 218:129–137.
6. 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
7. Walsh RM, Henderson JM, Vogt DP, Mayes JT, Grundfest-Broniatowski S, Gagner M, et al. (1998) Trends in bile duct injuries from laparoscopic cholecystectomy. *J Gastrointest Surg* 2:458–462.
8. Dolan JP, Diggs BS, Sheppard BC, Hunter JG. (2005) Ten-year trend in the national volume of bile duct injuries requiring operative repair. *Surg Endosc* 19:967–973.
9. Richardson MC, Bell G, Fullarton GM. (1996) Incidence and nature of bile duct injuries following laparoscopic cholecystectomy: an audit of 5913 cases. West of Scotland Laparoscopic Cholecystectomy Audit Group. *Br J Surg* 83:1356–1360
10. . Palaz Ali O, Ibis AC, Gurtekin B. Financial Aspects of Bile Duct Injuries – *Med Sci Monit* 2017; 23:5264-5270

11. Saldinger PF, Bellorin-Marin O: Natural history of gallstones and asymptomatic gallstones. In: Jarnagin WR, Allen PJ, Chapman WC et al. (eds.), Blumgart's surgery of the Liver, Biliary Tract and Pancreas 6 ed. Philadelphia: Elsevier, 2017; 551–55
12. Abbasoğlu O, Tekant Y, Alper A et al: Prevention and acute management of biliary injuries during laparoscopic cholecystectomy: Expert consensus statement. *Ulus Cerrahi Derg*, 2016; 32(4): 300–5
13. Pankaj G. Roy, Zahir F. Soonawalla & Hugh W. Grant Medicolegal costs of bile duct injuries incurred during laparoscopic cholecystectomy - - *HPB* 2009, 11, 130–134
14. Physicians Insurers Association of America, Laparoscopic injury study, August 2000. [http://www.piaa.us/downloads/order\\_forms.htm](http://www.piaa.us/downloads/order_forms.htm). Accessed January 2005
15. Kern KA. Malpractice litigation involving laparoscopic cholecystectomy: cost, causes, and consequences. *Arch Surg* 1997;132392- 397
16. Hofmeyr S, Krige JE, Bornman PC, Beningfeld SJ: A cost analysis of operative repair of major laparoscopic bile duct injuries. *S Afr Med J*, 2015; 105(6):454–57
17. Strasberg SM, Hertl M, Soper NJ. An analysis of the problem of biliary injury during laparoscopic cholecystectomy. *J am coll surg*. 1995;180(1):101-125
18. Eikermann M, Siegel R, Broeders I, et al. Prevention and treatment of bile duct injuries during laparoscopic cholecystectomy: the clinical practice guidelines of the european association for endoscopic surgery (EAES). *Surg endosc*. 2012;26(11):3003-3039
19. Iwashita Y, Hibi T, Ohyama T, et al. Delphi consensus on bile duct injuries during laparoscopic cholecystectomy: an evolutionary cul-de-sac or the birth pangs of a new technical framework?. *J hepatobiliary pancreat sci*. 2017;24(11):591-602.
20. Gupta V, Jain G. Safe laparoscopic cholecystectomy: Adoption of universal culture of safety in cholecystectomy. *World J Gastrointest Surg*. 2019;11(2):62-84.

21. Machi J, Johnson JO, Deziel DJ, Soper NJ, Berber E, Siperstein A, Hata M, Patel A, Singh K, Arregui ME. The routine use of laparoscopic ultrasound decreases bile duct injury: a multicenter study. *Surg Endosc* 2009; 23: 384-388
22. Fletcher DR, Hobbs MS, Tan P, et al. Complications of cholecystectomy: risks of the laparoscopic approach and protective effects of operative cholangiography: a population-based study. *Ann Surg.* 1999;229:449–457.
23. Flum DR, Dellinger EP, Cheadle A, et al. Intraoperative cholangiography and risk of common bile duct injury during cholecystectomy. *JAMA.* 2003;289:1639–1644.
24. Woods MS, Traverso LW, Kozarek RA, et al. Biliary tract complications of laparoscopic cholecystectomy are detected more frequently with routine intraoperative cholangiography. *Surg Endosc.* 1995;9:1076–1080.
25. Carroll BJ, Friedman RL, Liberman MA, et al. Routine cholangiography reduces sequelae of common bile duct injuries. *Surg Endosc.*1996;10:1194–1197.
26. Kono Y, Ishizawa T, Tani K et al. Techniques of fluorescence cholangiography during laparoscopic cholecystectomy for better delineation of the bile duct anatomy. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e1005
27. Sheffield KM, Han Y, Kuo YF, et al. Variation in the use of intraoperative cholangiography during cholecystectomy. *J Am Coll Surg.* 2012;214:668–679
28. Jarmo T. Alander, Ilkka Kaartinen, Aki Laakso, Tommi Pätilä, Thomas Spillmann, Valery V. Tuchin, Maarit Venermo, Petri Välisuo, "A Review of Indocyanine Green Fluorescent Imaging in Surgery", *International Journal of Biomedical Imaging*, vol. 2012, Article ID 940585, 26 pages, 2012.
29. Boni L, Macina S, David G, Cassinotti E, Fingerhut A. ICG enhanced fluorescence guided laparoscopic surgery. *Endopress* ISBN 978-3-89756-947-8
30. Verbeek FPR, Schaafsma BE, Tummers QR et al. Optimization of near-infrared fluorescence cholangiography for open and laparoscopic surgery. *Surg Endosc* 2014; 28: 1076–1082

31. Tsutsui N, Yoshida M, Nakagawa H, et al. Optimal timing of preoperative indocyanine green administration for fluorescent cholangiography during laparoscopic cholecystectomy using the PINPOINT® Endoscopic Fluorescence Imaging System. *Asian J Endosc Surg.* 2018;11(3):199-205.
32. Zarrinpar A, Dutson EP, Mobley C, et al. Intraoperative Laparoscopic Near-Infrared Fluorescence Cholangiography to Facilitate Anatomical Identification: When to Give Indocyanine Green and How Much. *Surg Innov.* 2016;23(4):360-365. doi:10.1177/1553350616637671
33. Quaresima S, Balla A, Palmieri L, et al. Routine near infra-red indocyanine green fluorescent cholangiography versus intraoperative cholangiography during laparoscopic cholecystectomy: a case-matched comparison. *Surg Endosc.* 2020;34(5):1959-1967.
34. Pax V, Schneider-Koriath S, Scholz M, Wießner R, Ludwig K. ICG-Fluoreszenzcholangiografie im Vergleich zur konventionellen Röntgencholangiografie im Rahmen einer laparoskopischen Cholezystektomie [Fluorescence Cholangiography in Comparison to Radiographic Cholangiography During Laparoscopic Cholecystectomy]. *Zentralbl Chir.* 2018 Feb;143(1):35-41.
35. Vlek SL, van Dam DA, Rubinstein SM, de Lange-de Klerk ESM, Schoonmade LJ, Tuynman JB, Meijerink WJHJ, Ankersmit M. Biliary tract visualization using near-infrared imaging with indocyanine green during laparoscopic cholecystectomy: results of a systematic review. *Surg Endosc.* 2017 Jul;31(7):2731-2742. 20. Alander jt, kaartinen i, laakso a, patila t, spillmann t, tuchin vv et al. A review of indocyanine green fluorescent imaging in surgery. *Int J Biomed Imaging* 2012;2012:940585.
36. Club SS (1991) A prospective analysis of 1518 laparoscopic cholecystectomies. The Southern Surgeons Club. *N Engl J Med* 324:1073–1078
37. Harboe KM, Bardram L (2011) The quality of cholecystectomy in Denmark: outcome and risk factors for 20,307 patients from the national database. *Surg Endosc* 25:1630–1641

38. Tornqvist B, Stromberg C, Akre O, Enochsson L, Nilsson M (2015) Selective intraoperative cholangiography and risk of bile duct injury during cholecystectomy. *Br J Surg* 102:952–95
39. Bouras G, Burns EM, Howell AM, Bagnall NM, Lee H, Athanasiou T, Darzi A (2014) Systematic review of the impact of surgical harm on quality of life after general and gastrointestinal surgery. *Ann Surg* 260:975
40. Melton GB, Lillemoe KD, Cameron JL, Sauter PA, Coleman J, Yeo CJ. Major bile duct injuries associated with laparoscopic cholecystectomy: effect of surgical repair on quality of life. *Ann Surg.* 2002 Jun;235(6):888-95. doi: 10.1097/00000658-200206000-00018. PMID: 12035047; PMCID: PMC1422520.
41. Tornqvist B, Zheng Z, Ye W, Waage A, Nilsson M (2009) Longterm effects of iatrogenic bile duct injury during cholecystectomy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 7:1013–1018
42. Pucher PH, Aggarwal R, Qurashi M, Darzi A (2014) Meta-analysis of the effect of postoperative in-hospital morbidity on longterm patient survival. *Br J Surg* 101:1499
43. Mirizzi PL, Quiroza LC. La exploración de las vías biliares principales en el curso de la operación. *Proc Third Argent Cong Surg.* 1931;1:694
44. Pesce A, Piccolo G, La Greca G, Puleo S. Utility of fluorescent cholangiography during laparoscopic cholecystectomy: A systematic review. *World J Gastroenterol.* 2015 Jul 7;21(25):7877-83.