

### Background

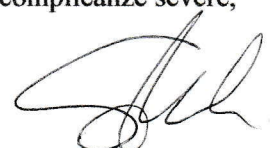
La resezione epatica maggiore è un intervento chirurgico che trova indicazione per il trattamento dei tumori maligni primitivi o secondari del fegato. La moderna chirurgia epatica ha avuto inizio nel 1956 con la descrizione dell'anatomia funzionale del fegato da parte di Couinaud (1). Nei decenni successivi sono stati compiuti molti altri progressi: in particolare vanno ricordati gli studi sui diversi tipi di controllo vascolare del fegato durante le epatectomie, in funzione della tipologia d'intervento chirurgico adottato e quelli non meno importanti sulla valutazione della quantità e della qualità del parenchima epatico residuo (2). Vi è stata anche un'importante evoluzione nello studio delle tecniche di sezione parenchimale, dalla digitoclasia alla kellyclasia, fino all'introduzione di apparecchiature a ultrasuoni, radiofrequenza, cavitazione (3, 4). L'introduzione dell'ecografia intraoperatoria, diffusa inizialmente da Henry Bismuth e poi dalla scuola giapponese con l'utilizzo di sonde sempre più sofisticate, ha consentito l'esecuzione d'interventi chirurgici rispettosi dell'anatomia "funzionale" del fegato (5). Lo studio delle proprietà rigenerative del fegato ha poi consentito di sviluppare nuove strategie terapeutiche e chirurgiche (6,7) e di estendere le indicazioni a epatectomie sempre più estese utilizzando la legatura dei rami portali o la loro embolizzazione con il fine di ottenere una ipertrofia compensatoria del fegato residuo contro-laterale. Più recentemente si è inoltre assistito all'introduzione di una tecnica di epatectomia in due tempi definita ALPPS (associating liver partition with portal vein ligation for staged hepatectomy) che consente di eseguire resezioni molto estese (8) e all'introduzione della chirurgia laparoscopica, che ha permesso di spingere l'indicazione chirurgica anche a pazienti con più avanzati stadi di cirrosi(9). Sebbene tutti questi elementi abbiano concorso a dare grande sviluppo alla chirurgia del fegato e a ridurre in modo rilevante le complicanze e la mortalità a essa associata, i dati della letteratura indicano un tasso di morbilità molto variabile e ancora elevato compreso tra 20-30% e un tasso di mortalità compreso tra 2-3% in relazione all'estensione della chirurgia resettiva, allo stadio di malattia e di comorbilità del paziente (10,11).

La complicanza più frequente di tutta la chirurgia epatobiliare con un'incidenza tra il 4 ed il 17% è la fistola biliare (BL, bile leakage) (12).

Una recente metanalisi condotta in Cina dimostra che l'incidenza di BL sia influenzata dalla progressa chirurgia epatica, dalla resezione anatomica e dalla resezione epatica maggiore; al contrario non risultano esservi significative differenze tra le incidenze in chirurgia open ed in quelle con tecniche mini-invasive ed in pazienti con fibrosi/cirrosi epatica. (13)

Anche i tempi dell'intervento e la perdita di sangue intraoperatoria sono direttamente proporzionali all'insorgenza di fistola biliare, come confermato da due recenti studi giapponesi (14, 15).

L'International Study Group of Liver Surgery (IGLS)(16) ha cercato di dare una definizione unanime e un "grading" di severità alla fistola biliare. La definizione si basa sulla documentazione nel drenaggio di secrezioni con un tasso di bilirubina oltre tre volte superiori a quella plasmatica determinate contemporaneamente. Si distinguono tre gradi di severità con uno stadio A che non richiede alcun cambio di strategia terapeutica, un grado B dove sono richiesti cambi di strategia terapeutica ma senza procedure invasive, uno stadio C ove si richiede un intervento invasivo. In genere quest'ultimo è un'opzione terapeutica di radiologia interventistica con utilizzo e posizionamento di stent biliare esterno o stent interno-esterno. Anche le procedure di endoscopia quali la sfinterotomia dell'Oddi o il posizionamento di stent endobiliari per via endoscopica hanno un ruolo importantissimo nel trattamento di queste complicanze ed il re-intervento chirurgico è raramente richiesto. L'unica regola che possa valere la pena di considerare in presenza di BL è che le raccolte biliari dovrebbero essere drenate tempestivamente soprattutto se vi è anche il sospetto che siano infette. Queste raccolte se sostenute da piccole fughe biliari e se circoscritte tendono a riassorbirsi e a risolversi dopo sfinterotomia. Se la BL è ad alta portata e non circoscritta rappresenta una vera minaccia per il paziente a causa della qualità intrinseca della bile, molto irritante sui tessuti. Pertanto le BL ad alta portata se non drenate tempestivamente, costituiscono una possibile fonte di complicanze severe,



dalla sepsi alle lesioni per erosione delle strutture anatomiche attigue, di quelle vascolari o delle anastomosi in precedenza confezionate

### Razionale del progetto

Sarebbe interessante identificare potenziali fattori di rischio per l'insorgenza delle fistole biliari dal momento che a nostra conoscenza non esistono, ad oggi, studi condotti in Europa che abbiano indagato / tentato di correlare l'insorgenza di fistole biliari con le caratteristiche del paziente e della procedura chirurgica.

### Obiettivo dello studio

Valutazione dell'impatto di caratteristiche demografiche e cliniche del paziente, oncologiche e chirurgiche sulla probabilità di insorgenza di fistole biliari in esiti di resezione epatica.

### Obiettivo secondario dello studio

Elaborazione di un algoritmo decisionale volto ad una migliore definizione della procedura chirurgica e al miglioramento della prognosi dei pazienti sottoposti a resezione epatica per malattia neoplastica.

### Disegno dello studio

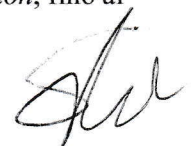
Il disegno dello studio sarà di tipo osservazionale e combinerà dati osservati retrospettivamente su 749 resezioni epatiche per neoplasia primitiva o secondaria eseguite presso l'Istituto Mediterraneo per i Trapianti e le Terapie ad alta specializzazione di Palermo (ISMETT) dal settembre 1999 ad oggi, con dati prospettici sulle resezioni epatiche che saranno effettuate presso lo stesso Istituto nel corso del progetto. In considerazione della media di resezioni epatiche eseguite mensilmente negli ultimi due anni presso il suddetto Istituto, si prevedono ulteriori 150 casi circa da osservare nel corso del progetto. L'ISMETT ha dato l'autorizzazione allo svolgimento dello studio. Criterio di inclusione sarà l'essere stato sottoposto ad intervento chirurgico di resezione epatica per neoplasia primitiva o secondaria. Saranno escluse tutte le resezioni epatiche per patologie benigne e per donazione di fegato da donatore vivente; non saranno previsti altri criteri di esclusione; i pazienti con comorbidità, spesso esclusi dagli studi, forniranno, in questo caso, informazioni che potrebbero influenzare le indicazioni per le procedure chirurgiche.

Saranno raccolte osservazioni relative alle seguenti potenziali variabili predittive:

- *Demografiche*: sesso ed età
- *Cliniche*: diagnosi (epatocarcinoma, colangiocarcinoma, metastasi epatiche, altro); presenza di comorbidità (epatopatie, malattie cardiovascolari, obesità, malattie dismetaboliche, insufficienza renale, altro); parametri di funzionalità epatiche e renale; numero e dimensioni dei noduli
- *Preoperatorie*: utilizzo di drenaggi bilaterali percutanei trans-epatici
- *Intraoperatorie*: Tipo di chirurgia (laparotomica o laparoscopica), ricorso alla manovra di *Pringle*, tipo di *device* per la transezione epatica, tipo di resezione (anatomica, non anatomica), estensione della resezione (epatectomia maggiore, segmentectomia, *wedge resection*), durata dell'intervento; perdita di sangue; utilizzo di protesi endoscopiche, pregressa chirurgia epatica.

### Analisi Statistica dei dati

Delle variabili continue saranno dettagliati i valori di media, mediana, range, range interquartile, deviazione standard, indice di asimmetria e indice di kurtosi; le variabili categoriali saranno descritte mediante tabelle di contingenza con frequenze assolute e relative (percentuali). Le fistole biliari saranno classificate per severità secondo la classificazione IGLS. Gli outcome principali oggetto di indagine saranno le misure di associazione con la probabilità di insorgenza di fistola biliare: Odds Ratio per le variabili dicotomiche, point-biserial correlation per le variabili continue. Le differenze nelle distribuzioni delle variabili tra i pazienti con e senza occorrenza di fistola biliare saranno saggiate per significatività statistica usando il test t di Student, o il test di Kruskal-Wallis in caso di distribuzione non approssimativamente normale, nel caso di variabili continue, mentre per le variabili categoriali verrà utilizzato il test chi-quadrato di Pearson, o il test esatto di Fisher quando appropriato. I p-valori osservati saranno corretti per la molteplicità dei test con il metodo di Bonferroni. Un modello di regressione logistica multivariabile verrà adattato per la probabilità di insorgenza di fistola biliare; la selezione delle variabili sarà effettuata mediante un algoritmo di *forward stepwise regression*, fino al



raggiungimento del modello con il miglior criterio di informazione di Akaike. Un albero di classificazione e regressione (CART) verrà utilizzato per l'identificazione di profili paziente con elevata probabilità di sviluppare la complicanza, ad ausilio dell'elaborazione di un algoritmo decisionale volto ad una migliore definizione della procedura chirurgica. Le performance predittive dei modelli saranno valutate mediante analisi della curva ROC (specificità, sensibilità, area sotto la curva, identificazione di soglie ottime di discriminazione).

#### Metodi

Il progetto di ricerca verrà diviso in 4 Work Packages integrati funzionalmente e cronologicamente.

Work Package 1: raccolta dati retrospettivi dal 1999 al 2018

Work Package 2: raccolta dati prospettici per la durata del progetto

Work Package 3: analisi statistica dei dati

Work Package 4: stesura paper e pubblicazione dei dati.

#### Punti di verifica

Durante i 36 mesi del progetto di ricerca si valuteranno i progressi della ricerca attraverso punti di verifica (Tabella)

Fasi del progetto	Work Package	Punti di verifica
I semestre	W-P 1-2	Raccolta dati retrospettivi dal 1999 al 2005 Raccolta dati dei pazienti operati nel periodo
II semestre	W-P 1-2	Raccolta dati retrospettivi dal 2005 al 2011 Raccolta dati dei pazienti operati nel periodo
III semestre	W-P 1-2	Raccolta dati retrospettivi dal 2011 al 2018 Raccolta dati dei pazienti operati nel periodo
IV semestre	W-P 2	Raccolta dati dei pazienti operati nel periodo
V semestre	W-P 2	Raccolta dati dei pazienti operati nel periodo
VI semestre	W-P 3-4	Analisi statistica dei risultati e stesura del paper

#### Prodotti del progetto:

Al termine del progetto si effettuerà divulgazione scientifica dei dati attraverso la presentazione a congressi nazionali ed internazionali dei risultati della ricerca e la pubblicazione su riviste di rilevanza internazionali.

#### Bibliografia

1. Couinaud C. Le foie. Paris: Masson; 1957. France.
2. Bismuth H, Houssin D, Castaing D. Major and minor segmentectomies "reglees" in liver surgery. World J Surg 1982; 6: 10-24.
3. Lesurte M, Selzner M, Petrowsky H, McCormack L, Clavien Pa. How should transaction of liver performed? A prospective randomized study in 100 consecutive patientnts: comparing four different transaction strategies. Ann Surg 2005; 242: 81422.
4. Aldrighetti L, Pulitanò C, Arru M, Catena M, Finazzi R, Ferla G. Technological approach versus clamp cushioning technique for hepatic parenchymal transaction: a comparative study. J gastrointest surg 2006; 10: 974-9.
5. Makuuchi M, Hasegawa H, Yamazaki S. Intraoperative ultrasonic examination for hepatectomy. Ultrasaund Med Biol 1983; Suppl 2: 493-7.
6. Mullin EJ, Metcalfe MS, Maddern GJ. How much liver resection is too much? Am J Surg 2005; 242: 814-22.



7. Pagano D, Gruttadauria S. Impact of future remnant liver volume on post-hepatectomy regeneration in non-cirrhotic livers. *Front Surg.* 2014 Apr 21;1:10
8. Ielpo B, Caruso R, Ferri V, Quijano T, Duran h, Eduardo Diaz, Fabra I, Oliva C, Olivares S, José Carlos Plaza JC and Vicente E. ALPPS Procedure: Our Experience and State of the Art. *Hepato-Gastroenterology* 2013; 60: 51-7.
9. Gruttadauria S, Tropea A, Pagano D, Guarini A, Liotta R, Ling T, Tuzzolino F, Luca A, Vizzini G, Gridelli B Mini-Invasive Approach Contributes to Expand the Indication for Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma Without Increasing the Incidence of Posthepatectomy Liver Failure and Other Perioperative Complications: A Single-Center Analysis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2016 Jun;26(6):439-46
10. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004; 240: 205-13.
11. Spolverato G, Ejaz A, Hyder O, Kim Y, Pawlik TM. Failure to rescue as a source of variation in hospital mortality after hepatic surgery. *Br J Surg* 2014; 101: 836-46
12. Rajesh Ramanathan<sup>1</sup> & Jeffrey Borrebach<sup>2</sup> & Samer Tohme<sup>1</sup> & Allan Tsung<sup>1</sup> Preoperative Biliary Drainage Is Associated with Increased Complications After Liver Resection for Proximal Cholangiocarcinoma *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2018; 018-3861-3
13. Hong J1, Zhang X, Luo R, Cai X. The clinical risk factors associated with postoperative bile leakage after hepatectomy: a meta-analysis. *Minerva Med.* 2016 Feb;107(1):39-53.
14. Okumura K, Sugimachi K, Kinjo N, Shoji F, Ikebe M, Makino I, Higashi H. Risk factors of bile leakage after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology.* 2013 Oct;60
15. Yoshioka R1, Saiura A, Koga R, Seki M, Kishi Y, Yamamoto J. Predictive factors for bile leakage after hepatectomy: analysis of 505 consecutive patients *World J Surg.* 2011 Aug;35(8):1898-903.
16. Koch M, Garden OJ, Padbury R, Rahbari NN, Adam R, Capussotti L, Fan ST, Yokoyama Y, Crawford M, Makuuchi M, Christophi C, Banting S, Brooke-Smith M, Usatoff V, Nagino M, Maddern G, Hugh TJ, Vauthey JN, Greig P, Rees M, Nimura Y, Figueras J, DeMatteo RP, Büchler MW, Weitz J. Bile leakage after hepatobiliary and pancreatic surgery: a definition and grading of severity by the International Study Group of Liver Surgery. *Surgery* 2011; 149: 6808.

