

REGIONE DEL VENETO



ULSS7
PEDEMONTANA

Via dei Lotti, n. 40
36061 Bassano del Grappa (VI)
Codice fiscale e partita IVA 00913430245

N. 89 DEL 20/01/2023

DELIBERAZIONE
del

DIRETTORE GENERALE

Nominato con D.P.G.R. n. 26 del 26/02/2021

Coadiuvato dai sigg.:

DIRETTORE AMMINISTRATIVO

dott.ssa MICHELA CONTE

DIRETTORE SANITARIO

dr. ANTONIO DI CAPRIO

DIRETTORE DEI SERVIZI SOCIO – SANITARI

dott.ssa ALESSANDRA CORO'

OGGETTO: AUTORIZZAZIONE ALL'ESECUZIONE DELLO STUDIO CLINICO NO-PROFIT – OSSERVAZIONALE “ CORRELAZIONE TRA I RISULTATI OTTENUTI TRAMITE LINFOFLUORSCOPIA ED ECOGRAFIA CON L'ESAME OBIETTIVO STANDARD IN PAZIENTI AFFETTI DA LINFEDEMA” (ECO-LINFOFLUORO).

IL DIRETTORE GENERALE
DELL'AZIENDA ULSS 7 PEDEMONTANA
dott. Carlo Bramezza

Documento informatico firmato digitalmente ai sensi del D. Lgs n. 82/2005, del T.U. n. 445/2000 e norme collegate, il quale sostituisce il documento cartaceo e la firma autografa; il documento informatico è conservato digitalmente negli archivi informatici dell'Azienda.

Proponente: UOC AFFARI GENERALI
Anno Proposta: 2023 Numero Proposta: 65/23

Il Dirigente, Direttore dell'UOC Affari Generali, nonché Responsabile del procedimento, attesta che la presente proposta di deliberazione è stata regolarmente istruita nel rispetto della vigente normativa nazionale, regionale e regolamentare: f.to Cristiano Galizian

Il Direttore dell'U.O.C. Affari Generali relaziona quanto segue.

Premesso che:

- con deliberazione n. 316 del 31/03/2017 si è provveduto ad istituire, ai sensi della deliberazione della Giunta Regionale del Veneto n. 2174 del 23/12/2016, recante “Disposizioni in materia sanitaria connesse alla riforma del sistema sanitario regionale approvata con L.R. 25 ottobre 2016 n. 19”, il Nucleo per la Ricerca Clinica (N.R.C.) dell’Azienda ULSS7 Pedemontana;
- la citata DGRV n. 2174/2016, Allegato L, richiama l’applicazione della disciplina regionale in materia di sperimentazione clinica (DGR n. 1066/2013 e DGR n. 925/2016), che prevede l’istituzione di un N.R.C. per ciascuna Azienda ULSS della Regione;
- la DGR n. 1066/2013 (Allegato B) prevede che il N.R.C. sia istituito preferibilmente “ presso il Servizio di Farmacia Ospedaliera ovvero Servizio Farmaceutico territoriale ovvero Servizio di Farmacologia delle istituzioni sanitarie, fermo restando i criteri di indipendenza e di assenza di conflitti di interesse” e sia composto “ da professionalità multidisciplinari appartenenti all’ambito sanitario, epidemiologico-statistico, etico-giuridico e organizzativo-gestionale”;
- con deliberazione n. 1477 del 05/08/2022 è stato approvato, in aggiornamento della disciplina aziendale regolata con la deliberazione n. 453 del 28/05/2014, il Regolamento aziendale sulla gestione delle sperimentazioni cliniche profit e no-profit, comprensivo anche della regolamentazione dei fondi per la gestione della ricerca con determinazione delle quote dei fondi stessi e fissazione dei criteri per l’attribuzione dei compensi;
- con deliberazione n. 1684 del 09/09/2022 sono stati aggiornati i componenti del Nucleo per la Ricerca Clinica Aziendale (N.R.C.) ai sensi della DGRV n. 2174 del 23/12/2016.

Rilevato che:

- in data 23.11.2022, con nota agli atti, la dr.ssa Silvia Fontana, Medico Specialista Ambulatoriale Interno in Fisiocinesiterapia, presso l’U.O.C. Recupero e Rieducazione Funzionale dell’Ospedale di Santorso, ha inviato la documentazione relativa allo studio clinico dal titolo *“Correlazione tra i risultati ottenuti tramite linfofluoroscopia ed ecografia con l’esame obiettivo standard in pazienti affetti da linfedema” (ECO-LINFOFLUORO)*:

SCHEDA STUDIO CLINICO

| | |
|-----------------------|---|
| Titolo | Autorizzazione all’esecuzione dello studio clinico no-profit <i>“Correlazione tra i risultati ottenuti tramite linfofluoroscopia ed ecografia con l’esame obiettivo standard in pazienti affetti da linfedema</i> |
| Protocollo | ECO-LINFOFLUORO |
| Strutture interessate | U.O.C. Recupero e Rieducazione Funzionale dell’Ospedale di Santorso |
| Sperimentatore | Dr.ssa Silvia Fontana, Medico Specialista Ambulatoriale Interno in Fisiocinesiterapia, presso l’U.O.C. Recupero e Rieducazione Funzionale |

| | |
|--------------------|---|
| Co- sperimentatore | Dr.ssa dr.ssa Giulia Mantovani – Medico Specializzando |
| Promotore | - Azienda ULSS7 Pedemontana - via dei Lotti, 40 – Bassano del Grappa - dr.ssa Silvia Fontana - U.O.C. Recupero e Rieducazione Funzionale dell’Ospedale di Santorso – |

- è stata individuata quale Responsabile dello Studio la dr.ssa Silvia Fontana, Medico Specialista Ambulatoriale Interno in Fisiocinesiterapia, presso l’U.O.C. Recupero e Rieducazione Funzionale dell’Ospedale di Santorso; viene altresì indicato il coinvolgimento del Medico Specializzando dr.ssa Giulia Mantovani, visto anche lo scopo di tesi dello studio stesso;
- in data 26.11.2022, con nota agli atti, la dr.ssa Silvia Fontana ha richiesto la valutazione e l’autorizzazione allo svolgimento dello studio suddetto; è stato acquisito altresì in data 1/12/2022 il nulla osta del Direttore dell’U.O.C. interessata.

Tenuto conto che:

- il N.R.C. Aziendale, nella sua composizione prevista dalla Deliberazione n. 1684 del 09/09/2022, considerata la regolarità della documentazione presentata dagli sperimentatori, ha verificato la fattibilità locale della ricerca sopra citata;
- il N.R.C. ha poi trasmesso, con nota prot 106921 del 6.12.2022, al Comitato Etico per le sperimentazioni Cliniche della Provincia di Vicenza (CESC) la documentazione necessaria per acquisirne il relativo parere;
- il Comitato Etico per le sperimentazioni Cliniche della Provincia di Vicenza (CESC) in occasione della seduta del 13.12.2022, nota ns. prot. 113188 del 29.12.2022, ha espresso il proprio parere favorevole alla conduzione dello studio clinico presso l’U.O.C. Recupero e Rieducazione Funzionale dell’Ospedale di Santorso, “a condizione che venga specificata l’analisi statistica oppure che venga indicato che trattasi di solo valutazioni di casi clinici”;
- nel Protocollo dello studio, allegato alla presente proposta di deliberazione, di cui è parte integrante e sostanziale, sono state recepite le indicazioni fornite dal CESC;
- tale ricerca si propone di valutare le correlazioni tra i dati ottenibili dalla valutazione clinica, evidenziati dall’esame obiettivo standard, con i pattern di immagini del sistema linfatico superficiale ottenute con la linfofluoroscopia e con i pattern di immagini del complesso dermoepidermico e dello strato sottocutaneo ottenute con l’ecografia, al fine ultimo di individuare un approccio sistematico al paziente affetto da linfedema;
- trattasi di uno studio no-profit, osservazionale, prospettico, monocentrico (studio pilota) che prevede l’arruolamento di n. 20 pazienti e della durata di 7 mesi.

Per quanto sopra, il Direttore dell’U.O.C. Affari Generali, propone di autorizzare lo svolgimento dello studio multicentrico no-profit dal titolo: *“Correlazione tra i risultati ottenuti tramite linfofluoroscopia ed ecografia con l’esame obiettivo standard in pazienti affetti da linfedema” (ECO- LINFOFLUORO)*, presso l’U.O.C. Recupero e Rieducazione Funzionale dell’Ospedale di Santorso sotto la Responsabilità della dr.ssa Silvia Fontana, Medico Specialista Ambulatoriale Interno in Fisiocinesiterapia, secondo quanto approvato dal CESC riunitosi il 13.12.2022 (vd nota prot. 113188 del 29.12.2022)

IL DIRETTORE GENERALE

Vista la relazione e la proposta del Responsabile del procedimento;

Dato atto che il responsabile del Servizio competente ha attestato l’avvenuta regolare istruttoria

della pratica, in ordine alla compatibilità con la vigente legislazione statale, regionale e regolamentare;

Visti:

- il decreto ministeriale 15/07/1997;
- la circolare del Ministero della Salute 02/09/2002 n. 6;
- il D.lgs 24/06/2003, n. 211;
- il decreto ministeriale 17/12/2004;
- la DGRV 28/12/2006, n. 4430;
- il decreto ministeriale 12/05/2006;
- il D.lgs 6/11/2007, n. 200;
- il decreto ministeriale 21/12/2007;
- la determinazione AIFA 20/03/2008;
- la DRGV 07/10/2008, n. 2855;
- la Legge 08/11/2012, n. 189 – Decreto Balduzzi;
- il decreto del Ministero della Salute 08/02/2013;
- la DRGV 28/06/2013 n. 1066;
- il D.M. 30/11/2021

Acquisito il parere favorevole del Direttore Amministrativo, Sanitario e dei Servizi Socio-Sanitari, per quanto di rispettiva competenza

DELIBERA

1. di prendere atto che il Comitato Etico per le Sperimentazioni Cliniche della Provincia di Vicenza (CESC), in occasione della seduta del 13.12.2022, nota ns. prot. 113188 del 29.12.2022, ha espresso parere favorevole in ordine alla conduzione dello studio clinico no-profit *“Correlazione tra i risultati ottenuti tramite linfofluoroscopia ed ecografia con l’esame obiettivo standard in pazienti affetti da linfedema” (ECO- LINFOFLUORO)*;
2. di autorizzare, per quanto in premessa illustrato, lo svolgimento dello studio suindicato, in orario di servizio, sotto la diretta Responsabilità della dr.ssa Silvia Fontana, Medico Specialista Ambulatoriale Interno in Fisiocinesiterapia, presso l’U.O.C. Recupero e Rieducazione Funzionale dell’Ospedale di Santorso;
3. di dare atto che per l’attività di ricerca non sono previsti compensi per il personale coinvolto, la dr.ssa Silvia Fontana e il co- sperimentatore dr.ssa Giulia Mantovani;
4. di stabilire che lo studio clinico dovrà essere eseguito secondo quanto previsto dal Protocollo di studio, allegato alla presente deliberazione di cui è parte integrante e sostanziale e secondo quanto previsto dalla normativa vigente in ambito di sperimentazioni e dalle norme di buona pratica clinica (GCP);
5. di dare atto che ai sensi dell’art.8 del Regolamento aziendale sulla gestione delle sperimentazioni cliniche (deliberazione n. 1477/2022):
 - a) il Responsabile della Sperimentazione durante il corso dello studio è tenuto a comunicare al CESC, per il tramite del NRC, le informazioni necessarie a consentire il periodico aggiornamento sull’andamento della ricerca, ogni evento o reazione avversa, l’interruzione anticipata di uno studio, con l’indicazione dettagliata dei motivi e degli eventuali risultati parziali ottenuti
 - b) lo Sperimentatore si impegna a fornire annualmente al CESC un rapporto scritto sullo stato di avanzamento dello studio (monitoraggio periodico) e una relazione analitica alla conclusione

dello studio e pubblicazione se previsto;

6. di dare atto che dall'esecuzione del predetto studio non deriverà nessun onere aggiuntivo di spesa in capo all'Azienda ULSS 7 Pedemontana;
7. di dare atto che il presente provvedimento è soggetto a pubblicazione ai sensi dell'art. 23, lettera d) del D.L.vo 14 marzo 2013 n. 33;
8. di dare atto che la presente deliberazione viene pubblicata all'albo del sito istituzionale dell'Azienda per 10 gg. continuativi, inviata contestualmente al Collegio Sindacale e diventa esecutiva il giorno stesso della sua pubblicazione come da norma regolamentare approvata con deliberazione n. 1386 del 22/07/2022.

“Correlazione tra i risultati ottenuti tramite linofluoroscopia ed ecografia con l’esame obiettivo standard in pazienti affetti da linfedema”

| | |
|-------------------------------|--|
| Codice dello studio | ECO-LINFOFLUORO |
| Titolo del protocollo | Correlazione tra i risultati ottenuti tramite linofluorsocopia ed ecografia con l’esame obiettivo standard in pazienti affetti da linfedema |
| Fase di sviluppo | / |
| Promotore dello studio | <p>Dr.ssa Silvia Fontana Affiliazione: UOC Recupero e Rieducazione Funzionale PO Alto Vicentino Via Garziere, 42 Az. ULSS 7 Pedemontana Tel. +3 9044 5571345 Mail: silvia.fontana@aulss7.veneto.it</p> <p>Tipo promotore: non commerciale secondo i requisiti del decreto ministeriale 17/12/2004</p> |
| Disegno dello studio | <p>Studio clinico osservazionale prospettico case-series</p> <p>Obiettivo Primario: valutare le correlazioni tra l’immagine ottenuta al linofluoroscopio con ICG del Dermal-rerouting e Dermal-backflow, con le alterazioni del DEC e SUBC tramite ecografia e le valutazioni stimate durante l’esame obiettivo standard.</p> <p>Obiettivo secondario: Promuovere la ricerca di tecniche diagnostiche volte a fornire una misura quantitativa e dei pattern tipici correlati alla gravità del linfedema</p> |
| Popolazione eleggibile | Uomini e donne >18 anni affetti da linfedema di 1-2-3 stadio (ISL 2020) primario o secondario |

| | |
|-------------------------------|---|
| Struttura dello studio | <p>20 pazienti affetti da linfedema verranno sottoposti alle seguenti valutazioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Raccolta anamnesi - Esecuzione di esame obiettivo standard - Ecografia - Linfluoscopia dopo iniezione intradermica di Verde di indocianina (ICG) a tempo zero e rivalutazione dopo almeno 1 o 2 ore |
|-------------------------------|---|

| | |
|--|---|
| Obiettivi primari | Valutare le correlazioni tra l'immagine ottenuta alla linfluoscopia con ICG, con le alterazioni del complesso dermoepidermico e dello strato sottocutaneo visualizzabili tramite ecografia con i riscontri stimati all'esame obiettivo standard |
| Obiettivi secondari | Promuovere la ricerca di tecniche diagnostiche volte a fornire una misura quantitativa e dei pattern di riferimento da correlare alla gravità del linfedema |
| Numero di soggetti previsti | Circa 20 pazienti |
| Numero di centri previsti | 1 |
| Durata dello studio | 7 mesi (2 incontri per paziente) |
| Data di fine studio | 31/07/2023 |
| Terapia farmacologica in studio (1) | Nessuna |

| | |
|--|--|
| Terapia farmacologica in studio (2) | Tutti i co-trattamenti che si rendano necessari per la gestione del caso in accordo con le indicazioni del Curante |
| Centro coordinatore | Dr.ssa Silvia Fontana UOC Recupero e Rieducazione funzionale PO Alto Vicentino Az. ULSS 7 Pedemontana |
| Comitato Etico Centro coordinatore | COMITATO ETICO DELLE SPERIMENTAZIONI CLINICHE DELLA PROVINCIA DI VICENZA |

1. INTRODUZIONE

1.1 Linfedema

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) definisce il linfedema come una patologia cronica, progressiva e invalidante che si instaura nell'organismo a causa di un deficit di trasporto linfatico. La Società Internazionale di Linfologia definisce il linfedema una: "malattia cronica ed ingravescente che non coinvolge soltanto i tessuti cutanei e sottocutanei ma anche i muscoli, le ossa, i nervi, le articolazioni e gli organi interni determinando quadri più o meno severi di disabilità".

Il linfedema inizia con una stasi di liquidi e proteine nell'interstizio, i quali a fronte di un sistema linfatico non in grado di drenarli o se l'iperfiltrazione tissutale è eccessiva, si accumulano in tale sede. In questo contesto la presenza di una trazione tissutale delle fibre della matrice extracellulare attiverà, per un processo di mecano trasduzione, uno stimolo alla produzione di collagene e alla proliferazione cellulare delle cellule presenti (pre-adipociti), conducendo ad una trasformazione tissutale. Il tessuto che si forma non è quindi un accumulo di acqua; non è nemmeno solo acqua polimerizzata (gelatina) ma è un tessuto formato da nuove cellule.

Nell'ultimo decennio il linfedema è stato riconosciuto come un'epidemia nascosta per la spiccata prevalenza che coinvolge fino a 300 milioni di persone nel mondo, cioè a dire una persona ogni 25 (dati WHO del 2012) e per la parallela corrispondenza con il paradosso rappresentato dal sotto riconoscimento e sotto diagnosi di tale patologia. In Italia la prevalenza di linfedemi primari è di 3,45 ogni 100.000 abitanti, mentre il numero di linfedemi secondari a chirurgia oncologica è di 350.000 casi. Nel mondo industrializzato, la correlazione iatrogena legata al trattamento del carcinoma mammario è la principale causa di linfedema secondario. Il linfedema può essere classificato sulla base di: sede, fisiopatologia, eziologia, clinica. Le sedi coinvolte possono essere arto superiore, arto inferiore, testa e collo e i cosiddetti linfedemi della linea mediana ossia mammelle scroto e grandi labbra.

1.2 Esame obiettivo

Il linfedema consiste in una malattia caratterizzata dall'accumulo di liquido linfatico ricco di proteine all'interno dei tessuti sottocutanei. La valutazione del linfedema inizia con una corretta anamnesi e valutazione clinica finalizzata all'inquadramento della patologia. Nella pratica quotidiana l'aumento volumetrico dell'arto e le sue misurazioni, le "dita a mattoncino" e il segno di Kaposi-Stemmer sono considerati i reperti fisici più importanti e, insieme ai test di pinching e alla presenza di fovea, consentono all'esaminatore di proporre una diagnosi clinica.

1.3 Linfocintigrafia

La linfocintigrafia ad alta risoluzione (NIRFLI) utilizza il verde di indocianina (ICG), cioè un colorante organico in grado di emettere fluorescenza captata dalla videocamera a frequenza nello spettro degli infrarossi, per studiare in tempo reale (esame dinamico) la morfologia e la funzionalità del sistema linfatico superficiale nei pazienti con linfedema, sia primario (genetico e congenito), sia secondario a trattamento oncologico chirurgico e radioterapico (tumore alla mammella, alla prostata, melanomi, uro-ginecologici, del capo-collo). Essa è una procedura che viene utilizzata, assieme ad altri esami come la linfoscintigrafia, per la diagnosi (anche pre-clinica), per la stadiazione del linfedema e a scopi terapeutici, per finalizzare il trattamento sia riabilitativo che chirurgico delle vie linfatiche. Lo scopo dell'esame è quello di definire la causa di linfedema, il tipo, la sede e l'entità di compromissione del sistema linfatico, la presenza di vie alternative per capire come trattare in modo mirato e personalizzato il paziente con linfedema resistenti alla terapia e come guida al trattamento riabilitativo stesso. La linfografia con Verde di Indocianina è un esame innovativo, informativo per un trattamento mirato, poco costoso con una sensibilità vicina al 100%, poco invasivo, ripetibile perché non produce ionizzazione. Tale procedura diagnostica permette la visualizzazione diretta della morfologia e della funzionalità dei collettori linfatici superficiali e di eventuali alterazioni a loro carico, mostra il decorso dei vasi linfatici, i loro eventuali punti di interruzione, la continenza e incontinenza delle loro valvole, la loro porosità, con la visualizzazione degli eventuali vari pattern di reflusso dermico della linfa, oltre a vie alternative di drenaggio. Sulla base di queste informazioni, dell'esame clinico e della linfoscintigrafia, si può stabilire il trattamento terapeutico migliore per ogni singolo paziente, sia riabilitativo che chirurgico.

In Italia il verde di indocianina viene utilizzato per la ricerca del linfonodo sentinella nel k mammario. Negli USA la visualizzazione dei vasi linfatici e dei linfonodi con il verde di indocianina è già indicata per pazienti in esiti di tumore della cervice e del corpo uterino. Per la visualizzazione del sistema linfatico invece l'utilizzo non è esplicitato nella scheda tecnica e pertanto l'utilizzo del verde di indocianina è considerato off label.

1.4 Ecografia

L'ecografia rappresenta un metodo convalidato per determinare accuratamente la presenza e la distribuzione spaziale di fluidi e fibrosi nella cute e nel sottocute e identificare a livello del tessuto

sottocutaneo l'infiltrazione cellulare. Considerando le potenzialità dell'imaging ecografico ad alta frequenza nello studio dei tessuti molli e delle loro patologie, questo esame consente di eseguire una "sono-ispezione" e una "sono-palpazione" di una specifica regione edematosa.

Tramite l'ecografia non è possibile l'individuazione diretta del sistema linfatico, tuttavia è possibile ricercare la presenza di alterazioni secondarie presenti a livello dei tessuti che riflettono una problematica dei vasi linfatici, basandosi ad esempio sulle differenze nell'ecogenicità e nello spessore dei vari strati di cute e sottocute. Il confronto, in caso di linfedema monolaterale, è sempre fornito dall'arto controlaterale sano, mentre nei casi di linfedema bilaterale viene utilizzato come riferimento l'esame precedente. Studi come quello di Mander et al, del 2019 sono riusciti ad identificare in maniera precisa, differenti pattern ecografici di evoluzione del linfedema a livello del complesso dermoepidermico e dello strato sottocutaneo, consentendo una valutazione oggettiva della compromissione del sistema linfatico nell'arto superiore in pazienti sottoposte ad intervento di mastectomia. Questo progetto è stato poi completato dal lavoro di Ricci et al. del 2021 che, estendendo la valutazione anche all'arto inferiore, ha standardizzato in maniera semplice e riproducibile la valutazione del linfedema. Riprendendo lo studio di Mander, Ricci ha individuato dei pattern ecografici peculiari, sia per il complesso dermo-epidermico sia per il sottocute, rappresentativi di una degenerazione istologica progressiva.

2. RAZIONALE

2.1 Lo studio eco-linfofluoro

Ad oggi non esistono in letteratura studi scientifici che abbiano confrontato i risultati ottenuti tramite queste due metodiche impiegate nella diagnosi di linfedema. Lo studio si propone quindi lo scopo di verificare la presenza di analogie tra le immagini rilevate al linfofluoroscopia con quelle visualizzabili tramite ecografia al fine di individuare un approccio sistematico al paziente affetto da linfedema.

La durata e la partecipazione del paziente allo studio è limitata alla valutazione ambulatoriale, la quale si svolgerà in due differenti sedute.

Durante la prima valutazione verrà eseguita un'accurata anamnesi finalizzata all'inquadramento della patologia volta ad escludere eventuali allergie al verde di indocianina e/o controindicazioni alla partecipazione allo studio, verrà richiesta la firma del consenso informato e verrà valutato tramite esame obiettivo.

Durante la seconda visita se non sono state evidenziate controindicazioni, verrà sottoposto a linfofluoroscopia con ICG. La prima fase dell'esame della durata di circa 1 ora prevede, previa corretta esame e disinfezione della cute, iniezione con verde di idocianina (circa 0,08 mg per sito di inoculazione) e successiva valutazione della diffusione a livello dell'area di inoculazione. Dopo aver eseguito un iniziale linfo-drenaggio manuale si valuterà la diffusione nelle strutture contigue e si eseguiranno i test di continenza valvolare e di motricità dei linfangioni. Successivamente verrà richiesta una pausa di almeno 1 ora per l'arto superiore e di almeno 2 ore per l'arto inferiore, durante la quale sarà indicata la mobilizzazione dell'arto e successiva rivalutazione per

visualizzazione della diffusione del farmaco a livello dei tessuti dermici e sottocutanei più prossimali (radice degli arti). Durante questo esame verrà eseguita una “mappatura” delle aree di stasi linfatica. Verrà inoltre eseguito l’esame ecografico dei tessuti molli superficiali degli arti superiori o inferiori con sonda lineare di 3-13 Hz dell’area individuata all’esame obiettivo, per valutare le aree di alterazione dello spessore, l’ecostruttura e le eventuali alterazioni focali o diffuse al carico del derma e del tessuto sottocutaneo.

Le principali aree individuate all’esame linofluoroscopico saranno confrontate con i riscontri obiettivi ed ecografici.

3. OBIETTIVI

3.1 Obiettivo primario

Individuazione di correlazioni tra i dati ottenibili dalla valutazione clinica, evidenziati all’esame obiettivo standard, con i pattern di immagini del sistema linfatico superficiale ottenute con la linofluoroscopia e con i pattern di immagini del complesso dermoepidermico e dello strato sottocutaneo ottenute con l’ecografia.

3.2 Obiettivo secondario

Promuovere la ricerca di tecniche diagnostiche volte a fornire una misura quantitativa e dei pattern di riferimento qualitativi correlabili alla gravità del linfedema.

4. TIPO DI STUDIO CLINICO

Studio clinico osservazionale prospettico case-series.

Lo studio viene svolto anche a scopo di tesi (Tesi sperimentale di Specializzazione in Medicina Fisica e Riabilitativa).

5. POPOLAZIONE

Pazienti maggiorenni afferenti al centro Hub di Santorso, affetti da linfedema primario o secondario al 1°-2-3° stadio (scala ISL 2020). L’adesione al progetto è volontaria.

I pazienti saranno arruolati dallo Sperimentatore Principale in maniera consecutiva, a ciascun paziente verrà assegnato un codice univoco.

5.1 Criteri di inclusione

- Età > 18 anni
- Pazienti afferenti al centro Hub di Santorso, affetti da linfedema primario o secondario al 1-2-3° stadio (scala ISL 2020)
- Pazienti che abbiano dato un consenso informato firmato.

5.2 Criteri di esclusione

- Pazienti con linfedema complicato da erisipela in fase acuta
- Pazienti che presentino controindicazioni mediche o psicologiche al partecipare allo studio
- Donne in gravidanza o che allattano al seno.

6. PROCEDURE DELLO STUDIO

La durata e la partecipazione del paziente allo studio è limitata alla valutazione ambulatoriale, la quale si svolgerà in due differenti sedute. Durante la prima valutazione verrà eseguita un'accurata anamnesi finalizzata all'inquadramento della patologia.

Il linfedema verrà classificato tramite scala ISL 2020 (international society lymphology):

- Stadio 0, SUBCLINICO: assenza di edema in presenza di alterazioni delle vie linfatiche
- Stadio 1, REVERSIBILE: lieve edema reversibile con la posizione declive o in riposo notturno
- Stadio 2 IRREVERSIBILE: edema persistente che regredisce solo parzialmente
- Stadio 3 ELEFANTIASI: elefantiasi non complicate (arto a colonna) e complicata.

Verrà eseguita una valutazione clinica tramite esame obiettivo finalizzato in particolare ad individuare la presenza di: fovea, pinch test, test di Stemmer e valutazione del profilo delle dita e degli annessi cutanei, valutazione dei profili articolari (piede, caviglia, ginocchio, polso, mano), caratteristiche della cute (tesa, distrofica, ipercheratosica) ed eventuali lesioni o arrossamenti, segni vascolari visibili e presenza di linforrea.

Al termine della valutazione obiettiva, verrà eseguito l'esame ecografico dei tessuti molli superficiali degli arti superiori o inferiori con sonda lineare dell'area individuata come maggiormente interessata dalla patologia all'esame obiettivo, per identificare le aree di alterazione dello spessore, l'ecostruttura e le eventuali alterazioni focali o diffuse al carico del derma e del tessuto sottocutaneo. In particolare, verrà utilizzata la seguente classificazione topografica per determinare le alterazioni evidenziate ai reperti ecografici, dividendole tra complesso dermo-epidermico (DEC) e tessuto subcutaneo (SUBC):

| Complesso dermo-epidermico (DEC) | Tessuto subcutaneo (SUBC) |
|--|--|
| - N- DEC (normal DEC) | - N-SUBC (normal SUBC) |
| - S-DEC (diffuse sclerotic DEC hyper-echogenicity) | - S-SUBC (prevalent liposclerosis SUBC) |
| - F-DEC (diffuse fluid DEC hypo-echogenicity) | - F-SUBC (prevalent fluid SUBC) |
| - M-DEC (differentiation loss) | / |

Classificazione di Mander et al.

Verrà misurato lo spessore del DEC e del SUBC e verrà valutata la comprimibilità del SUBC (presente/essente), segno indiretto di prevalente componente fluida o fibrosa.

Al termine della prima visita, se non sono state riscontrate eventuali allergie al verde di indocianina, e/o controindicazioni alla partecipazione allo studio e verrà richiesta la firma del consenso informato allo studio.

Durante la seconda visita il paziente verrà sottoposto alla linofluoroscopia con ICG. La prima fase dell'esame della durata di circa 1 ora prevede, previa corretta esaminazione e disinfezione della cute, iniezione intradermica di verde di indocianina (0,02 mg di ICG in 0,1 ml di soluzione fisiologica; vengono inoculati circa 0,08 mg per sito di inoculazione) al 1 e 4 spazio interdigitale dorsale di mano/piede e successiva valutazione della diffusione a livello dell'area di inoculazione. Dopo aver eseguito un iniziale linfodrenaggio manuale si valuterà la diffusione nelle strutture contigue e si eseguiranno i test di continenza valvolare e di motricità dei linfangioni.

Successivamente verrà richiesta una pausa di almeno 1 ora per l'arto superiore e di almeno 2 ore per l'arto inferiore, durante la quale sarà indicata la mobilitazione dell'arto e successiva rivalutazione per monitoraggio della diffusione del farmaco a livello dei tessuti dermici e sottocutanei più prossimali (radice degli arti, tronco, genitali).

Verrà eseguita una "mappatura" delle aree di stasi linfatica in quanto la presenza di un blocco al normale deflusso di liquido linfatico caratteristico del linfedema, determinerà una condizione per cui parte della linfa andrà a raccogliersi all'interno di vasi linfatici della rete iniziale posti all'interno del derma dando origine al cosiddetto fenomeno del "dermal-rerouting". Questa condizione è visualizzabile alla linofluoroscopia come un'intricata rete di piccoli vasi superficiali pervi e interconnessi tra loro, non altrimenti visualizzabile in condizioni fisiologiche.

La presenza di uno scorrimento retrogrado del flusso linfatico, correlata ad un aumento pressorio all'interno dei vasi della rete iniziale determinerà una progressiva fuoriuscita di linfa dai vasi all'interno del derma, dando origine alla condizione nota come dermal back-flow, visualizzabile all'esame linofluoroscopico come un accumulo nebuloso fluorescente localizzato in una porzione più o meno ampia di un segmento corporeo. In alcuni casi questa condizione può essere associata ad una caratteristica dilatazione delle papille dermiche che sarà visibile tramite un'immagine puntiforme all'interno della nebulosa che prende l'aspetto di una polvere di stelle per questa definita "stardust".

A questo punto i risultati ottenuti tramite ecografia e linofluoroscopia verranno correlati a quelli ottenuti tramite l'esame clinico.

7. ANALISI STATISTICA

Il test di Spearman di correlazioni per ranghi verrà utilizzato per trovare l'associazione tra il grado di alterazione alla linofluoroscopia valutato in termini di gravità (DBF>DRR>stardust>normalità) e la fibrosi o fluidità del tessuto sottocutaneo evidenziato all'ecografia, espresso in termini di comprimibilità tissutale (spessore tra l'aponeurosi muscolare e la porzione inferiore del derma) e spessore della cute intesa come sommatoria spessore DEC + spessore SUBC. Analogamente la medesima correlazione verrà eseguita per confrontare i risultati ottenuti con l'obiettività espressa in termini di fovea (negativa, fluida e fibrosa) e pinch (cute pinzabile, difficilmente pinzabile, non

pinzabile). Allo stesso tempo ci teniamo riservata la possibilità di procedere in quanto studio preliminare, alla singola descrizione dei casi clinici (case series), procedendo eventualmente allo studio statistico in un successivo lavoro di approfondimento.

8. RISULTATI ATTESI

Questo studio dovrebbe confermare la correlazione già nota tra i differenti pattern ecografici e con le aree maggiormente interessate dall'accumulo edematoso e alla positività al pinch test; così come ci aspettiamo di trovare una correlazione tra tali segmenti e la presenza di dermal rerouting e dermal backflow evidenziati alla linofluoroscopia. Tuttavia, questo studio rappresenta il primo a confrontare i risultati ottenuti mediante le due tecniche diagnostiche; esso punta inoltre a correlare le differenze che si verificano alla linofluoroscopia di fronte alle alterazioni del complesso dermo-epidermico e dello strato subcutaneo nei differenti pattern ecografici evidenziati dalla classificazione di Mander.