



Global Evaluation of Cholecystectomy Knowledge and Outcomes

GECKO

An international prospective cohort study on cholecystectomy

胆嚢摘出術の治療成績の世界的評価
-多施設共同国際前向きコホート研究-

Study Protocol v1.0

14th May 2023



TABLE OF CONTENTS

目次	2
プロジェクト年表	4
運営委員会	5
外部アドバイザリーボード	6
背景情報	7
はじめに	7
研究の目的	8
診療指針	9
研究デザインの概要	11
GLOBALSURG研究グループ	11
試験設定	11
研究対象者	12
概要	12
選択基準	12
除外基準	12
試験手順	13
サイトサーベイ	13
データ収集	13
フォローアップ期間	14
品質保証	16
プロジェクトデザイン	16
患者・市民参加	16
トレーニング	16
データバリデーション	16
プロジェクトチームの構成	17
統計的考察	18
主要評価項目	18
副次評価項目	18

<i>Control of Bias and Confounding</i>	3	18
バイアスと交絡のコントロール		18
データ解析とサンプルサイズ		19
データガバナンス		20
ローカルプロジェクト登録		22
オーサーシップ		23
付録A : 症例報告書 (CRF)		25
付録B : データディクショナリ		27
付録C : サイトサーベイ		32
付録D : 研究の定義		34
米国麻酔科学会 (ASA) 分類		34
臨床的虚弱度スケール		34
手術の適応		35
急性胆嚢炎のグレーディングのための東京ガイドライン2018		35
急性膵炎のアトランタ基準改訂版		36
手術の緊急性		36
手術の難易度を示すNassarグレード		36
Clavien-Dindo分類システム		37
合併症の定義		38
米国がん合同委員会 (AJCC) 第8版 TNMステージ		40
参考文献		41

PROJECT TIMELINE

Dates	Description
15 th May 2023	Online launch of Gecko protocol
1 st Jul 2023	Virtual conference for GECKO study launch
00:00 31 st Jul – 23:59 13 th Aug 2023	Data collection period 1 (+ 30-day follow-up: ends 12 th Sep 2023) (+ one-year follow-up: ends 13 th Aug 2024)
00:00 14 th Aug – 23:59 27 th Aug 2023	Data collection period 2 (+ 30-day follow-up: ends 26 th Sep 2023) (+ one-year follow-up: ends 27 th Aug 2024)
00:00 28 th Aug – 23:59 10 th Sept 2023	Data collection period 3 (+ 30-day follow-up: ends 10 th Oct 2023) (+ one-year follow-up: ends 10 th Sept 2024)
00:00 11 th Sept – 23:59 24 th Sept 2023	Data collection period 4 (+ 30-day follow-up: ends 24 th Oct 2023) (+ one-year follow-up: ends 24 th Sept 2024)
00:00 25 th Sept - 23:59 8 th Oct 2023	Data collection period 5 (+ 30-day follow-up: ends 7 th Nov 2023) (+ one-year follow-up: ends 8 th Oct 2024)
00:00 9 th Oct – 23:59 22 nd Oct 2023	Data collection period 6 (+ 30-day follow-up: ends 21 st Nov 2023) (+ one-year follow-up: ends 22 nd Oct 2024)
00:00 23 rd Oct – 23:59 5 th Nov 2023	Data collection period 7 (+ 30-day follow-up: ends 5 th Dec 2023) (+ one-year follow-up: ends 5 th Nov 2024)
00:00 6 th Nov – 23:59 19 th Nov 2023	Data collection period 8 (+ 30-day follow-up: ends 19 th Dec 2023) (+ one-year follow-up: ends 19 th Nov 2024)
3 rd Jan – 5 th Mar 2024	Data validation process
6 th Mar 2024	Final day submission for 30-day follow-up data
Mid 2023	Results of the short-term outcomes of the GECKO study presented
31 st Jul – 19 th Nov 2024	One-year follow-up period
22 nd Dec 2024	REDCap database locked, final day submission for one-year follow-up data
Early 2025	Results of the long-term outcomes of the GECKO study presented

STEERING COMMITTEE

**listed alphabetically by surname*

Dania Badran	NIHR Academic Clinical Fellow, Obstetrics and Gynaecology	University of Liverpool, UK
Alex Dermanis	General surgical trainee	Queen Elizabeth Hospital Birmingham, UK
Richard Evans	General surgical trainee	Royal Stoke University Hospital, UK
Ewen Griffiths	Consultant Upper GI Surgeon	Queen Elizabeth Hospital Birmingham, UK
Lewis Hall	Medical Student	University of Birmingham, UK
James Halle-Smith	General surgical trainee	Queen Elizabeth Hospital Birmingham, UK
Ewen Harrison	Consultant HPB Surgeon	Royal Infirmary Edinburgh, UK
Sivesh K Kamarajah	NIHR Academic Clinical Fellow, General Surgery	Queen Elizabeth Hospital Birmingham, UK
Laura Kehoe	Medical Student	University of Dublin, Ireland
Stephen Knight	General surgical trainee	Royal Infirmary Edinburgh, UK
Omar Kouli	Neurosurgical trainee	Sheffield Teaching Hospitals, UK
Rupaly Pande	General surgical trainee	Queen Elizabeth Hospital Birmingham, UK
Wee Han Ng	Medical Student	University of Bristol, UK
Niamh Owens	Medical Student	University of Oxford, UK
Mafalda Sampaio-Alves	Medical Student	University of Porto, Portugal
Manasi Shirke	Medical Student	Queens University Belfast, UK
Liew Mei Sien	General surgical trainee	Queen Elizabeth Hospital Birmingham, UK
Harry Spiers	NIHR Academic Clinical Fellow, General Surgery	Addenbrooke's Hospital Cambridge, UK
Thomas Thorne	Medical Student	University of Birmingham, UK
Adam Turna	Medical Student	University of London, UK
Chris Varghese	General surgical trainee	Middlemore Hospital, Auckland, NZ

EXTERNAL ADVISORY BOARD

**listed alphabetically by surname*

Wale Adisa	Professor of Surgery and Minimal Access Surgeon, Osun State, Nigeria
Nicolas Avellaneda	Assistant Professor of Surgery, CEMIC University Hospital, Argentina
Amanda Dawson	Associate Professor of Surgery, University of Newcastle, Australia
Antonio Ramos De la Medina	Professor of Surgery, Veracruz Hospital, Mexico
Dhruv Ghosh	Professor of Surgery, Director of India Hub, NIHR Global Health Research Unit on Global Surgery, India
Parvez Haque	Consultant Upper GI Surgeon, India Hub Lead, NIHR Global Health Research Unit on Global Surgery, India
Dion Morton	Barling Chair of Surgery, University of Birmingham, UK
John Primrose	Professor of HPB Surgery, University of Southampton, UK
Keith Roberts	Professor of HPB and Transplant Surgery, Queen Elizabeth Hospital Birmingham, UK
Sohei Satoi	Professor of Pancreatobiliary Surgery, Kansai Medical University, Japan
Ajith Siriwardena	Professor of HPB Surgery, University of Manchester, UK
Robert Sutcliffe	Consultant HPB Surgeon, Queen Elizabeth Hospital Birmingham, UK
Catherine Teh	Chief of HPB Surgery, Makati Medical Centre, Philippines
Philip Townend	Consultant Upper GI Surgeon, Gold Coast, Australia

背景情報

はじめに

胆嚢摘出術は、世界中で最も多く行われている外科手術の一つである。手術の対象となるのは、胆道炎、胆嚢炎、胆石性膵臓炎などの胆道疾患である [1,2]。胆嚢摘出術は、(1) 緊急入院、(2) 入院歴のない選択入院、(3) 胆嚢関連の入院歴が1回以上ある遅延入院の3つの方法で実施される [3]。

腹腔鏡の登場は胆道外科手術を大きく進化させ、瞬く間に「ゴールドスタンダード」アプローチとなった。

最近の多施設共同研究[3,4,5]により、腹腔鏡手術が医療システムに与える負担は、以下のよう
に明らかにされている。

腹腔鏡下胆嚢摘出術が医療システムに与える負担は、開腹手術でよく見られた周術期死亡率ではなく、患者の再入院や手術に起因する合併症が主な原因であることを明らかにした[6]。その結果、国内外の学会 [7,8]は、患者満足度の向上と入院期間の短縮を包括的な目標として、この手術に関する安全文化の創造に重点を移している。

その目的は、患者満足度の向上と病院コストの削減である。Guptaら[9]は、安全な胆嚢摘出術を「患者にとっても（胆管・血管の損傷がない）、手術医にとっても（訴訟の余地がない、あるいは最小限の）安全」であるとしている。安全な胆嚢摘出術を普遍的に確立することは、手術そのものだけでなく、適切なトレーニングの推進、胆嚢摘出術の安全性確保など、様々な要因に依存する複雑なプロセスである。

しかし、中低所得国を含む国際的な胆嚢疾患に対する腹腔鏡手術の安全な提供のバリエーションに関するエビデンスはまだ十分ではない。この知識のギャップを埋めるために、胆嚢摘出術の知識と成果のグローバル評価（GECKO）研究（GlobalSurg 4）は、インフラ、ケアのプロセスと結果をカバーする測定値を使用して、胆嚢摘出術の質に関する同時期のデータ収集を許可する GlobalSurg ネットワーク [10] によって提供される、国際共同作業である。それは、国立医療研究機構 (NIHR) グローバル手術ユニット、主要な救急一般外科医と専門家の組織からの接触を介して配布される

研究の目的

本研究の第一の目的は、胆嚢摘出術における術前、術中、術後の診療指針（9-10ページ参照）の達成状況の世界的なばらつきを明らかにすることである。

本研究の第二の目的は、以下の通りである：

1. 以下の割合を含め、胆嚢摘出術の安全な提供の質を決定すること。
 - (i) 安全性について批判的な見解を達成する。
 - (ii) 術中画像の使用（胆管造影など）。
 - (iii) 安全な胆嚢摘出術が損なわれた場合に、異なる救済処置（例えば、胆嚢全摘術）を開始する。
2. 胆嚢摘出術後の有害事象（例：胆管損傷）およびその管理について評価する。
3. 未発見の胆嚢癌の発生率や転帰を分析する。
4. 胆嚢摘出術の実施状況や研修の有無について、対象病院間で世界的にばらつきがあることを評価する。
5. 腹腔鏡下胆嚢摘出術における持続可能な実践を世界的に評価する。

診療指針

Pre-operative

1. **Interventional radiology service:** There should be 24-hour access to interventional radiology to support the delivery of an emergency HPB service [11].
2. **Risk Stratification:** For patients with acute cholecystitis, surgeons may use the Tokyo Guidelines 18 (TG18) [8].
3. **Timing of surgery:** In patients presenting with acute cholecystitis, the optimal timing for cholecystectomy is within 48 hours, and no more than 10 days from symptom appearance [7].

Intra-operative

1. **Critical Safety View (CVS):** The use of the CVS during laparoscopic cholecystectomy (achieving all 3 components – Figure 1) is the recommended approach to correctly identify relevant anatomy and minimize the risk of bile duct injuries [7,8]:
 - I. **Clearance of the hepatocystic triangle:** The HC triangle should be cleared of all the fibro-fatty and soft areolar tissue.
 - II. **Exposure of the lower cystic plate:** The gallbladder should be separated from its liver bed to expose at least the lower third of the cystic plate.
 - III. **Only two tubular structures should be seen entering the gallbladder:** the cystic duct and the cystic artery.

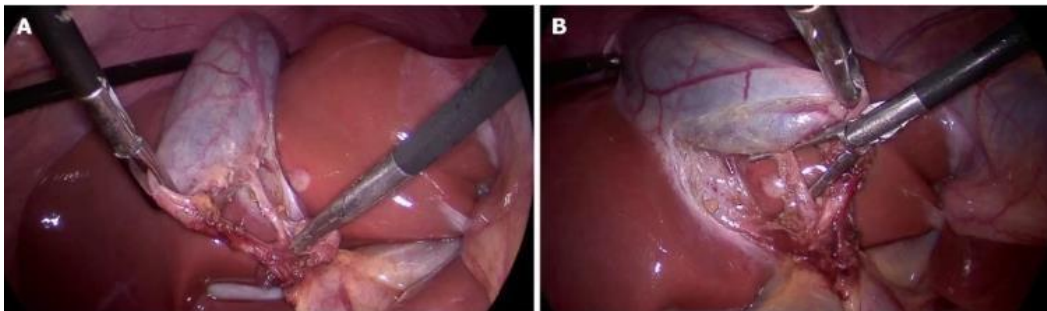


Figure 1: Photographs showing the critical view of safety.

2. **Intraoperative imaging:** in patients with uncertainty of biliary anatomy or suspicion of bile duct injury, intraoperative imaging (e.g. cholangiogram, laparoscopic ultrasound and incisionless cholangiography with fluorescence) may help delineate relevant anatomy, detect bile duct stones, and decrease the risk of bile duct injury [7,8,12].
3. **Bailout Procedures:** When CVS cannot be achieved and the biliary anatomy cannot be clearly defined by other methods (e.g. imaging) during laparoscopic cholecystectomy, surgeons should

consider a bailout procedure (e.g. subtotal cholecystectomy or total cholecystectomy by the fundus-first (top down) approach) [7].

4. **Antibiotic use:** Antibiotics are not required in low risk patients undergoing laparoscopic cholecystectomy, but may reduce the incidence of wound infection in high risk patients (age > 60 years, the presence of diabetes, acute colic within 30 days of operation, jaundice, acute cholecystitis, or cholangitis) [12].
5. **Use of drains:** drains are not needed after elective laparoscopic cholecystectomy and their use may increase complication rates; however, they may be useful in complicated cases particularly if choledochotomy is performed [12].
6. **Bile Duct Injury (BDI):**
 - a. If major BDI occur, outcomes are improved by early recognition and immediate referral to experienced hepatobiliary specialists for further treatment before any repair is attempted by the primary surgeon, unless the primary surgeon has significant experience in biliary reconstruction [7,8,12].
 - b. If considering all types of BDIs, rates are 0.4% and 0.8% for elective and emergency settings, respectively [7].
 - c. It is recommend knowing Strasberg's classification, which remains the most commonly used classification for BDIs [7].

Post-operative

1. **30-day readmission:** rate should be <10% [11].
2. **Critical care:** There should be access to critical care beds (both level 2 and level 3) with on-site renal support [11].

研究デザインの概要

GECKOは、GlobalSurg Collaborativeによって提供される前向き、国際的、多施設、観察コホート研究である。2023年7月31日から2023年11月19日の間に胆嚢摘出術を受けた連続した患者を対象とし、術後30日および1年のフォローアップを行う予定である。14日間のデータ収集期間ごとに最大5名の協力者（17ページ参照）からなるミニチームが、各参加センターで前向きにデータを収集する。

GlobalSurg研究グループ

GlobalSurg (<http://globalsurg.org/>) は、地域、国内および国際的な研究ネットワークを育成するために手術の研究を行う、世界中から実践的な外科医のコラボレーションです。

使用される共同モデルは、以前に他の場所で説明されている [13] と既に緊急および選択的腹部手術を受けている 46,186 人の合計を含む 3 つの多施設、国際、前向きコホート研究を促進した [14-16]。グローバル外科に関するNIHRユニットは2017年に設立され、バーミンガム大学、エディンバラ大学、ウォーリック大学間のコンソーシアムであり、国際的な共同研究です。このユニットの目的は、共同臨床研究および監査研究への参加を促進することにより、外科学、臨床研究および監査方法における医学生および医師の教育を進めることである。

研究の設定

本試験は、緊急および/または選択的な胆嚢摘出術を実施する世界中のあらゆる病院を対象とするものである。

対象となる病院は、地域の病院の規則に従って適切に研究登録を行い、指定された研究期間中に胆嚢摘出術を受けた患者を連続して収集しなければならない。

参加施設は、データ収集が90%以上完了していることを確認すること。すべてのデータポイントを含む場合、10%以上のデータ欠損がある施設は、最終解析から除外され、著者名から削除されます。

研究期間中に治療を受けたすべての適格な患者が含まれる限り、1施設あたりの最小患者数は設定しない。

STUDY POPULATION

概要

研究対象者は、事前に指定したデータ収集期間内に入院し、胆嚢摘出術をインデックス手術として受けた連続した患者である。

選択基準

- 年齢：すべての成人患者 (18 歳以上)。
- 手術の内容 原発性胆嚢摘出術（これが計画された主な手術である場合）。
- アプローチ：開腹手術、腹腔鏡手術（標準およびシングルポート）、ロボット手術。ガスレス腹腔鏡やロボットによるアプローチも含まれる。また、腹腔鏡やロボットのコンバート症例も対象となる。
- 緊急性があること：選択的手術、遅延手術、緊急手術。

除外基準

- 別の外科手術の一環として胆嚢摘出術を受けた患者。たとえば、ホイップル手術、肥満手術、逆流防止手術、移植手術などは、除外する。
- 適応 Mirizzi症候群の患者さんは除外すること。
- 各患者の試験参加は1回のみとする。何らかの理由で胆嚢摘出術を必要とする再来院患者は除外すること。
- 既知の胆嚢悪性腫瘍：術前に胆嚢癌の診断がついた場合、その患者は除外されるべきである。しかし、胆嚢摘出術中または術後に予期せず胆嚢癌が発見された場合（組織学的に）、その患者を対象とする必要がある。

STUDY PROCEDURES

Site Survey

地域のプロセスやリソースを説明するために、各施設は、胆嚢摘出術のサービスおよびトレーニングの病院間のばらつきを明らかにするために、オンラインサイト調査アンケートに回答するよう求められる（付録C）。

*Completion of the short site survey can be done by a supervising consultant (preferred) or a hospital lead trainee that is familiar with the cholecystectomy practices at your site. Completion of the site survey is necessary before the site is granted access to the online **GECKO**: Data Collection form.*

データ収集

共同研究者は、あらかじめ指定されたデータ収集期間内に、胆嚢摘出術を受けた連続した適格患者についてデータを収集する（表1、15ページ）。データ収集者は、GECKO症例報告書（Appendix A）とデータ辞書（Appendix B）を組み合わせて使用し、対象となるすべての患者について必要なデータを適切に記録する。共同研究者は、手術日誌、多職種によるチームミーティング、入院リスト、引継ぎリストを毎日確認し、対象となるすべての患者を特定し含めるために、それぞれの施設に適した明確なメカニズムを構築する。局所的な取り決めとして、対象となるデータポイントに焦点を当てた患者およびメモの毎日のレビューが含まれる場合がある。

データは、英国エディンバラ大学が管理するREDCap（Research Electronic Data Capture）ウェブアプリケーション（20-21ページ参照）によりオンラインで収集・保存される。患者を特定できるデータがREDCapデータベースにアップロード、保存されることはない。

Strategies to identify consecutive eligible patients could include:

- *Daily review of elective theatre lists.*
- *Daily review of handover sheets/emergency admission and ward lists.*
- *Daily review of theatre logbooks (both elective and emergency).*

フォローアップ期間

センターは、2つの時点で患者のフォローアップを実施する：

1. 30日間のフォローアップ：採用されたすべての患者について実施されるべきである。各患者は、手術日（0日目）から30日間フォローアップされる。
2. 1年後：胆管損傷と未発見の胆嚢癌の評価を目的とした研究の性質上、採用した全患者の1年後のフォローアップデータを収集することを目的とする。各患者は、手術日（0日目）から1年間フォローアップされる。

手術後30日以内に死亡した患者は、1年間の追跡調査から除外される。このような患者については、すでに終了した30日後の追跡調査から追加で収集するデータはないためである。フォローアップ期間開始後（2024年7月31日）、1年間のフォローアップデータ収集を支援する協力者を追加募集することができる。

30日後および1年後のフォローアップを成功させるための現地での準備としては、患者メモの確認、30日後の外来診療または電話インタビューによる患者状況の確認（これが通常行われている場合）、引継ぎリストによる再入院の確認が考えられる。フォローアップは、各病院の現在の日常診療に即して実施されるべきである。電話、面談、質問票によるフォローアップを追加する必要はない。ソースデータは、病院の入院記録、臨床電子システム、外来レターから取得することができる。

電子システム、または外来患者からの手紙から取得することができる。

Key to successful 1-year follow-up:

1. *Ensure you keep a list of all patient ID and corresponding RedCap ID in a safe, secure computer to allow follow-up of these patients. This will be in the form of an encrypted spreadsheet held securely on the local hospital computer network by a member of the data collection team (a hospital lead, supervising consultant/attending, or audit officer).*
2. *Where it is anticipated that a hospital lead will rotate to another hospital, then the supervising consultant should facilitate the secure storage of patient ID and corresponding RedCap ID.*
3. *Ensure the audit office / local governing bodies are clear this will be a follow-up study.*
4. *In high-volume centres where achieving high data completeness may be burdensome, involvement additional team members to provide support can be permitted.*

Table 1: Data collection periods

Dates	Description
00:00 31 st July – 23:59 13 th Aug 2023	Start of data collection period 1 (+ 30-day follow-up: ends 12 th Sep 2023) (+ one-year follow-up: ends 13 th Aug 2024)
00:00 14 th Aug – 23:59 27 th Aug 2023	Start of data collection period 2 (+ 30-day follow-up: ends 26 th Sep 2023) (+ one-year follow-up: ends 27 th Aug 2024)
00:00 28 th Aug – 23:59 10 th Sept 2023	Start of data collection period 3 (+ 30-day follow-up: ends 10 th Oct 2023) (+ one-year follow: ends 10 th Sept 2024)
00:00 11 th Sept – 23:59 24 th Sept 2023	Start of data collection period 4 (+ 30-day follow-up: ends 24 th Oct 2023) (+ one-year follow-up: ends 24 th Sept 2024)
00:00 25 th Sept - 23:59 8 th Oct 2023	Start of data collection period 5 (+ 30-day follow-up: ends 7 th Nov 2023) (+ one-year follow-up: ends 8 th Oct 2024)
00:00 9 th Oct – 23:59 22 nd Oct 2023	Start of data collection period 6 (+ 30-day follow-up: ends 21 st Nov 2023) (+ one-day follow-up: ends 22 nd Oct 2024)
00:00 23 rd Oct – 23:59 5 th Nov 2023	Start of data collection period 7 (+ 30-day follow-up: ends 5 th Dec 2023) (+ one-year follow-up: ends 5 th Nov 2024)
00:00 6 th Nov – 23:59 19 th Nov 2023	Start of data collection period 8 (+ 30-day follow-up: ends 19 th Dec 2023) (+ one-year follow-up: ends 19 th Nov 2024)

品質保証

プロジェクトデザイン

高いデータ品質を確保するため、本プロトコルは専門家による専門分野横断的なアドバイザリーグループの指導のもとで作成され、オンラインで公開された。共同研究者の理解を容易にするため、プロトコルは複数の共通言語への翻訳が行われる予定である。

患者および公衆の関与

これらの研究テーマの妥当性については、胆石症に罹患したことのある患者さんと議論した。これらのトピックはすべて、患者さんにとって重要であり、関連性があると思われた。研究期間中、患者とのリエゾンを行い、データ解析後に患者向けの資料を作成する予定である。

トレーニング

複数のサイトを持つ国には、ナショナルリードが割り当てられ、データの重複が起こらないように、サイト間で複数のチームを調整する責任を負う。GECKOのナショナルリーダーは、協力チームと現地でミーティングを行い、プロトコルの最新情報を確認するとともに、現地で発生した問題や疑問を中央管理チームにフィードバックすることが推奨される。

データの妥当性確認

本共同研究手法は、英国及びアイルランド国内及び国際的な複数のデータセットにおいて広く検証されており、一般的に90%以上の高いレベルの症例確認と95%以上のデータ精度を示している[16]。したがって、このコホート研究にとって、データの検証は非常に重要である。

一次データ収集チームによるバリデーション:

- 患者レベルでのフォローアップ方法：すべての病院が30日後の転帰を決定するために使用した方法を自己報告する。
- 患者識別方法：すべての病院が、組み入れ基準を満たす患者を識別するために使用した方法を自己報告する。

Validation by independent teams:

- 症例確認：2週間のデータ収集期間内に、組み入れ基準を満たす患者を特定するために病院記録を確認し、実際の提出症例数と比較する。これは、一次データの収集に関与していない個人が行う。サンプルを比較することで、中央データチームによる症例確認の定量的な推定が行われる。
- データの正確性：収集された変数のサブセットは、一次データの収集プロセスから独立した個人によって検証される。症例確認」段階に続いて、バリデータは、変数のサブセット、2つの患者変数、2つの操作変数、および2つのアウトカム指標についてデータを提供するように要請される。

プロジェクトチームの構成

各登録センターは、適切なデータの質を確保するために、監督するコンサルタント/アテンディングを持つ必要がある。病院の責任者が登録医/研修医である場合、研究を監督するコンサルタント/付添人を募集する必要がある。また、病院長は、上記のセクションで概説したデータ検証を実施するために、独立したデータ検証者（登録医/研修医またはコンサルタント/出席者）を採用することを確認する必要がある。

データ収集のために、病院の責任者は、データ収集期間ごとに最大5人の現地協力者からなる「ミニチーム」を募集すること（表1、15ページ）。医学生、医師（非登録医/研修医、コンサルタント/付添医）、看護師が現地協力者として活動でき、彼らの参加が推奨される。

希望すれば、同じ「ミニチーム」が各病院で異なる時間帯を担当することも可能です。各チームには、参加する医学生や看護師を現地でサポートするために、少なくとも1人の資格を持つ医師を含める必要があります。フォローアップ期間開始後（2024年7月31日）、1年間のフォローアップデータ収集を支援するために、協力者を追加募集することができます。各役割の詳細な仕様は、以下をご参照ください。（23-24ページ参照）。

統計的考察

主要評価項目

術前・術中・術後の診療指針（P9～10参照）の達成状況

副次評価項目

- critical view of safetyを達成した率
- 安全な胆嚢摘出術が損なわれたときに開始されるさまざまなbailout proceduresの割合
- 胆嚢摘出術の術後30日および術後1年の手術結果 [2]（術後合併症（Clavien-Dindo分類）、術中合併症（胆管・血管損傷を含む）、入院期間、再入院、死亡率、術後画像診断・介入を含む）。
- 偶発的に発見される胆嚢がんの発生率とその30日および1年後の転帰：（1）合併症率（Clavien-Dindo分類）、（2）再発までの期間（手術から再発までの期間）、（2）再手術率（肝切除、胆管切除および／またはリンパ節郭清）。
- 胆嚢摘出術のサービス、トレーニング、持続可能な実践の可用性における世界的なばらつきについての説明。

Control of Bias and Confounding

リスク調整分析のために、診療指針および交絡因子に関するデータを収集する。これらには、年齢、性別、肥満度、米国麻酔科学会（ASA）グレード、関連する併存疾患などが含まれる。また、手術の緊急性、手術の汚染、手術のアプローチなどの変数も収集される予定である。危険因子を適切に調整しなければ、調査結果に偏りが生じ、国際的なスケールで適切に分析することができない可能性がある。必要なデータフィールドの完全なリストは、付録BとREDCapデータベースで入手可能である。

データ解析とサンプルサイズ

国際的な健康環境の違いによるばらつきは、人間開発指数（HDI）国[17]を用いて検証する予定です。国連が発表した平均寿命、教育、所得指標の複合統計である人間開発指数（HDI）諸国[17]を用いて検証します。を使用して検証する。当初、データは記述的分析を用いて報告される予定である。グループ間の比較はグループ間の比較は、適切なパラメトリックおよびノンパラメトリック分析を用いて実施する。

多段階ロジスティック回帰多変量モデルを構築し、ケースミックスを考慮する。病院と国による集団の層別化をランダム効果として用いる。

さらに、事前に指定されたサブグループ分析が、手術アプローチ（開腹手術、腹腔鏡手術、および変換手術）および手術の緊急度（待機手術、緊急手術、および遅延手術）によって行われる。診療指針（9～10ページを参照）と現場調査（付録 C）は、胆嚢摘出術の提供と利用可能なリソースにおける世界的な変動についての探索的分析の指針となる。ただし、一部の診療指針は高所得環境向けに設計されており、そのため、その達成は必須とは見なされず、全胆嚢摘出術の品質の最終的な尺度となる可能性があることは認められている。

以前の GlobalSurg 研究 [14-16] に基づいて、GECKO は、約 500 センター グローバルに含めることが予想される。胆嚢摘出術に関する以前の共同研究[3,5]によって提供された最近の数字を考慮すると、約15000人の患者のサンプルが予想される。胆管損傷予防に関する最近の複数の学会による診療ガイドライン[8]では、胆管損傷を検出し報告するために十分な検出力を持つ研究には、少なくとも9000人の患者が必要であると助言している。

データガバナンス

データは、Research Electronic Data Capture (REDCap) ウェブアプリケーションを通じてオンラインで収集・保存される [18]。REDCapにより、共同研究者は安全なシステムでデータを入力・保存することができる。共同研究者には、安全なREDCapプロジェクトサーバーのログイン情報が与えられ、REDCapデータベースに匿名化されたデータを安全に保存することができる。このサービスは、英国エジンバラ大学がホストするGlobal Surgery REDCapシステムによって管理されている。研究データベースシステムのセキュリティはエジンバラ大学の方針によって管理される。これには、ネットワークファイアウォール、システムおよびセキュリティの監視、二要素認証などのベストプラクティスが含まれる。REDCapのアクセス権限は、NIHR Unit on Global Surgeryによって管理・維持され、ユーザーが自分のサイトに関連するデータにしかアクセスできない。つまり、あるサイトのデータを別のサイトのデータコレクターが見ることはできず、ローカルデータはローカルな共同研究者とデータ分析チームのみがアクセスできる。共同研究者のアクセスは、そのサイトのみに限定される。データ収集の担当者は、専門の医学生と保健スタッフ（コンサルタントと現場の医師）である。患者から直接収集する新しいデータはなく、日常診療のデータが収集される。指定されたコンサルタントまたはアテンディングが、データの完全性と正確性を保証する。

データ収集は、その病院に勤務する外科研修生や医学生のチームによって行われる。

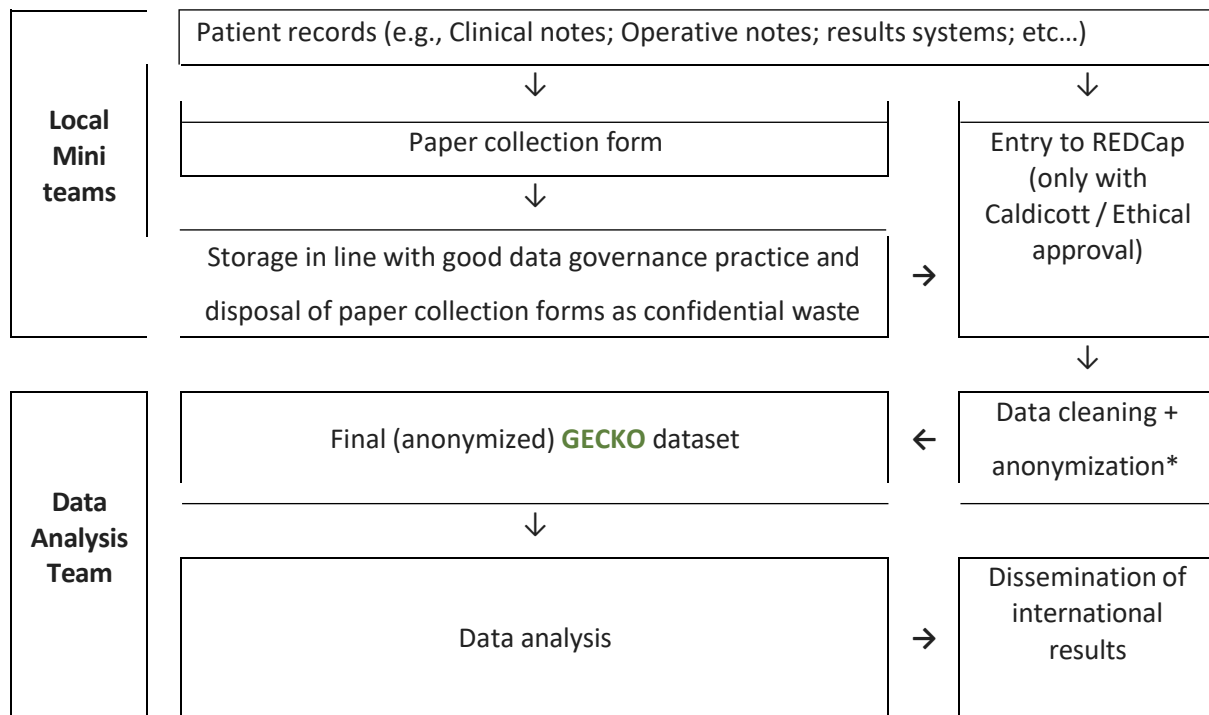
データ収集の開始に先立って、解析に必要なフィールドのみを含むデータ辞書 (Appendix B) を作成した。共同研究者は、REDCapに直接データを入力するか、紙の症例報告書 (Appendix A) を使用することができるが、前者が推奨される。共同研究者は、個人情報に記載された書類を使用しない間は、指定の安全な保管場所（鍵のかかる部屋やキャビネット）に置いておくことが義務付けられている。患者を特定できる情報項目は、年齢と性別に最小化される。この研究の特定された目的には、個人を特定できる情報は必要ない。性別と年齢は研究対象者の全体的な属性を特定するために使用され、データを有意義に分析するための不可欠な前提条件となるものである。これらのデータは、不用意に患者を特定するリスクはほとんどない。

共同研究者が保存した患者を特定できる情報は、データ解析には利用できず、自動的に削除される。ログインは、現地での研究登録が確認された場合にのみ発行され、それが完了するまでは、患者データをREDCapデータベースにアップロードまたは保存することはできない。すべてのデータは、地域のデータガバナンスポリシーに従って取り扱われなければならない。データの紙媒体は機密廃棄物として破棄されなければならない。すべてのデータは解析の時点で匿名化され、収集された識別可能なデータ（性別と年齢）は、研究対象のコホートの人口統計の概要を提供するためにのみ使用される。患者、外科医、病院のレベルでデータが公開されることはなく、患者の特定を防ぐことができる。匿名化のプロセスは以下の通りである：

1. 全データセットが適格性基準に照らして評価され、不適格な処置は除外される。
2. REDCapのレコードIDはデータセットから削除される（ローカルに保存されている患者記録のリスト間の唯一のリンク）。

病院関連変数：各病院の地域の方針、施設、手順について記述したオンラインアンケートを通じて、別の変数が収集される。これは、研究開始時に病院の責任者に配布される。

The data flow is summarised in the diagram below:



*Performed on secure University of Edinburgh servers as described

ローカルプロジェクト登録

すべてのセンターで、オプションがあれば、このプロジェクトは臨床監査またはサービス評価として登録することができる。あるいは、正式な倫理的承認を得ることが必要な場合もある。地域の規則に従って、研究が適切に登録されるようにすることは、各施設の病院責任者の責任である。

- GECKOは国際共同研究であり、収集されるデータはすべて日常診療のものである。
- 通常の患者の経路/治療に対する変更は行われぬ。
- すべての GECKO データは、Research Electronic Data Capture (REDCap) Web アプリケーションを実行する安全なサーバーを通じてオンラインで収集および保存される。REDCapを使用すると、共同作業者は安全なシステムにデータを入力して保存できる。共同作業者には安全な REDCap プロジェクトサーバーのログイン詳細が与えられ、REDCap データベースに安全なデータを保存できる。

すべてのデータは、国および地方のデータ ガバナンス ポリシーに従って処理される必要がある。たとえば、英国の協力者は、REDCap システムにデータを送信するために、病院責任者の許可を求める必要がある。病院責任者または倫理委員会からの書面による承認を得る前に、データを REDCap にアップロードしてはならない。患者を特定できる情報をアップロードしたり保存してはいけない。

著者

すべての著者は、国立研究共同体著者ガイドラインに従ってクレジットされ、GECKOからの研究成果は、GlobalSurg共同体、NIHRグローバル手術ユニットの単一の企業の著者の下に記載される[16,19,20]。

GECKOのアウトプットの著者資格の要件は以下の通りである：

- GECKO試験の実施に関連するすべての現地での承認取得に成功した。
- サイトサーベイを完了したこと。
- 各施設において、期間ごとに少なくとも1人の適格な患者さんのデータ収集に成功すること。
- また、各施設は以下を確保しなければならない：
 - 完全なデータセット（1レコードあたり95%以上のデータポイントが入力されていること）。
 - 高い症例確認率（90%以上、16-17ページを参照）。
 - 指定されたデータベース閉鎖期限までにすべてのデータがアップロードされていること。

すべての共同研究者は、以下に定義された役割に従って、PubMed-citableな共同研究者として記載される（著者としての最低条件が満たされている限りにおいて）：

- 執筆グループ：執筆グループ：医学生、医師、外部アドバイザーボードメンバーからなるグループで、全体的な科学的 content、データ分析、研究原稿の作成に責任を持つ。
- 運営委員会：運営委員会：プロトコルの設計、プロジェクトの調整、研究成果の発表に責任を持つ医学生と医師からなる中核的グループ。
- 外部アドバイザーグループ（External Advisory Group）：プロトコルの設計、データフィールド、データ解釈の文脈的、科学的妥当性を保証することができる国際的、分野横断的な専門家からなる。
- 統計解析：統計解析計画およびデータ解析の品質保証に全責任を負う、専任の統計学者による小規模チーム。

- National Leads（ナショナル・リード）：過去のグローバル外科研究で確立された外科医のネットワークで、ミニチーム、病院リード、運営委員会の間のリンクとして機能し、研究の国内調整を担当する。
- 監督する専門コンサルタント（病院リードがコンサルタントでない場合）：病院リードがコンサルタント／アテンディングでない場合、監督する専門コンサルタントが病院リードによって募集されます。この役割の責任は、ミニチームの全メンバーがローカルガイドラインを遵守していることを確認し、データ収集の過程で生じた偶発的な所見を、ローカル病院の方針に従って、担当の胆嚢外科医に確実に伝達することである。
- 病院のリード 各施設のデータ収集のための連絡先となる単一のリード。通常、コンサルタントまたはアテンディングが担当するが、専門医登録者／研修医が担当することもある。病院リーダーは、サイトのガバナンス登録とローカルチームの調整のための全体的な責任を持つ。この役割を果たせるのは一人だけである。監督するコンサルタントは、完全で正確なデータセットが返送されるようにすることで、妥当性（上記の定義による）を監督する必要がある。データを提出しなかったり、参加を取りやめたりしたユニットは、著者リストから除外される。実質的に不完全なデータが提出された場合、執筆委員会はそのユニットを今後の分析から除外することを決定することができる。
- ローカルコラボレーター：定められたデータ収集期間中、専門グループごとにデータ収集を担当する最大5名のチーム。どのセンターにおいても、臨床研修レベルの異なる異質な集団でチームを形成することが理想的である。各協力チームは、ローカルシステムの構築、監査の登録、患者の特定、データの収集、およびフォローアップの完了に参加する必要がある。フォローアップ期間開始後（2024年7月31日）、1年間のフォローアップデータ収集を支援するために、協力者を追加募集することができる。
- 独立したデータバリデーター：データ収集に関与しないレジストラ/レジデントまたはコンサルタント/アテンディングで、適切なデータ確認とデータ収集の正確性を確認する役割を担う（16-17ページ参照）。バリデーターは、地元のセンターで2週間のデータ収集期間を割り当てられ、バリデーションを行う。データバリデーションは、データ収集の完了後（フォローアップを含む）に行われる。バリデーションの終了後、バリデーターは、レビューしたレコード数とエラー率のサマリーを試験管理グループに送付する。

APPENDIX A: CASE REPORT FORM (CRF)

GECKO Case Report Form (CRF)

Use with Appendix B (Data Dictionary) to help data collection.

REDCap unique ID
Data collection period

Section 1: Pre-operative data fields											
Age	Sex	<input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F	ASA	<input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> V	BMI	__ . __ (1dp)	Frailty	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9			
Comorbidities (Tick all that apply)	<input type="checkbox"/> MI <input type="checkbox"/> CHF <input type="checkbox"/> PVD <input type="checkbox"/> CVA/TIA <input type="checkbox"/> Dementia <input type="checkbox"/> COPD <input type="checkbox"/> CTD <input type="checkbox"/> PUD <input type="checkbox"/> Hemiplegia <input type="checkbox"/> Leukaemia <input type="checkbox"/> Lymphoma <input type="checkbox"/> AIDS						History of prior attacks of cholecystitis or cholangitis	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No			
	Diabetes mellitus	<input type="checkbox"/> Diet controlled <input type="checkbox"/> Uncomplicated <input type="checkbox"/> End-organ damage						Number of admissions with biliary symptoms in previous 12 months prior to surgery	--		
	Liver disease	<input type="checkbox"/> Mild <input type="checkbox"/> Moderate <input type="checkbox"/> Severe									
	CKD	<input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> IIIa <input type="checkbox"/> IIIb <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> V									
Solid tumour	<input type="checkbox"/> Localised <input type="checkbox"/> Metastatic										
<input type="checkbox"/> None of the Above											
Preoperative imaging (Tick all that apply)	USS: <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No - not available <input type="checkbox"/> No - not indicated <input type="checkbox"/> No - patient declined <input type="checkbox"/> Unknown CT: <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No: not available <input type="checkbox"/> No: not indicated <input type="checkbox"/> No: patient declined <input type="checkbox"/> Unknown MRCP: <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No: not available <input type="checkbox"/> No: not indicated <input type="checkbox"/> No: patient declined <input type="checkbox"/> Unknown ERCP: <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No: not available <input type="checkbox"/> No: not indicated <input type="checkbox"/> No: patient declined <input type="checkbox"/> Unknown EUS: <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No: not available <input type="checkbox"/> No: not indicated <input type="checkbox"/> No: patient declined <input type="checkbox"/> Unknown HIDA: <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No: not available <input type="checkbox"/> No: not indicated <input type="checkbox"/> No: patient declined <input type="checkbox"/> Unknown										
Imaging findings	<input type="checkbox"/> Gallstones <input type="checkbox"/> Thick-walled gallbladder <input type="checkbox"/> Pericholecystic fluid <input type="checkbox"/> CBD stones <input type="checkbox"/> Dilated CBD (Diameter: __ . __ mm (1dp))										
Days between	First symptom onset and diagnosis: ---	Diagnosis and decision to operate: ---	Decision to operate and surgery: ---	Urgency of surgery	<input type="checkbox"/> Elective <input type="checkbox"/> Delayed <input type="checkbox"/> Emergency (patient was on elective waiting list? <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No)						
Indication for surgery	<input type="checkbox"/> Acute calculous cholecystitis (Tokyo grade: <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III; Was Tokyo grade documented in notes: <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No) <input type="checkbox"/> Biliary colic <input type="checkbox"/> Acalculous cholecystitis <input type="checkbox"/> Chronic cholecystitis <input type="checkbox"/> CBD stone <input type="checkbox"/> Polyp <input type="checkbox"/> Dyskinesia <input type="checkbox"/> Gallstone pancreatitis (Atlanta criteria: <input type="checkbox"/> Mild <input type="checkbox"/> Mod <input type="checkbox"/> Severe; Was Atlanta criteria documented in notes: <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No)										
Section 2: Intraoperative data fields											
Mode of anaesthesia (Tick all that apply)	<input type="checkbox"/> Local (Route: <input type="checkbox"/> Subcutaneous <input type="checkbox"/> Intraperitoneal) <input type="checkbox"/> Regional (Route: <input type="checkbox"/> spine-related <input type="checkbox"/> regional nerve block) <input type="checkbox"/> Sedation <input type="checkbox"/> General inhaled (Type: <input type="checkbox"/> sevoflurane <input type="checkbox"/> halothane <input type="checkbox"/> desflurane <input type="checkbox"/> N2O <input type="checkbox"/> isoflurane) <input type="checkbox"/> Total Intravenous Volatile Anaesthetic						Intraoperative antibiotics	<input type="checkbox"/> Yes - Prophylactic <input type="checkbox"/> Yes - Intra-op spillage <input type="checkbox"/> Yes - cholecystitis <input type="checkbox"/> No			
Primary operator	<input type="checkbox"/> Consultant or attending (Specialty: <input type="checkbox"/> General <input type="checkbox"/> OG <input type="checkbox"/> HPB <input type="checkbox"/> Colorectal <input type="checkbox"/> Breast <input type="checkbox"/> Vascular <input type="checkbox"/> Other <input type="checkbox"/> Surgical trainee (Grade: <input type="checkbox"/> Senior <input type="checkbox"/> Junior; Training operation? <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No; Consultant present? <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No) <input type="checkbox"/> Non-surgeon										
Operative approach	Number of cholecystectomies performed by primary surgeon prior to this procedure: <input type="checkbox"/> 0-50 <input type="checkbox"/> 51-100 <input type="checkbox"/> 101-200 <input type="checkbox"/> >200 <input type="checkbox"/> Open (Why? <input type="checkbox"/> No laparoscopy <input type="checkbox"/> Surgeon not trained in laparoscopy <input type="checkbox"/> Laparoscopy broken <input type="checkbox"/> Previous surgeries <input type="checkbox"/> Disease severity) <input type="checkbox"/> Laparoscopic (Type: <input type="checkbox"/> Standard <input type="checkbox"/> SILS; Converted to open? <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No; Gasless? <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No; Reusable equipment: <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No) <input type="checkbox"/> Robotic (Type: <input type="checkbox"/> Standard <input type="checkbox"/> SILS; Converted to open? <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No; Gasless? <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No; Reusable equipment: <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No)										
Intraoperative difficulty (Nassar)	<input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> V	CVS obtained successfully?	If No, which criteria was met? <input type="checkbox"/> Clearance of the hepatocystic triangle <input type="checkbox"/> Exposure of the lower cystic plate <input type="checkbox"/> Only two structures are attached to the gallbladder				Was there a time-out to verify CVS?	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No			
Operation performed	<input type="checkbox"/> Total cholecystectomy (Type: <input type="checkbox"/> Standard <input type="checkbox"/> Fundus-first approach) <input type="checkbox"/> Subtotal cholecystectomy (Type: <input type="checkbox"/> Reconstituting <input type="checkbox"/> Fenestrated) <input type="checkbox"/> Not performed (<input type="checkbox"/> Diagnostic laparoscopy <input type="checkbox"/> Cholecystostomy)						Abdominal drain	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Anatomical biliary variant <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No			
Intraoperative CBD assessment (Tick all that apply)	<input type="checkbox"/> Intraoperative cholangiogram <input type="checkbox"/> Incisionless fluorescent cholangiography <input type="checkbox"/> Laparoscopic US Decision: <input type="checkbox"/> Selective <input type="checkbox"/> Routine; If selective, indication: <input type="checkbox"/> Raised LFT <input type="checkbox"/> BDI concern <input type="checkbox"/> Pre-op imaging suggests CBD stone Findings: <input type="checkbox"/> Stone <input type="checkbox"/> No stone; If stone, management: <input type="checkbox"/> Flushing with saline and smooth muscle relaxant <input type="checkbox"/> Fogarty catheter trawl <input type="checkbox"/> Basket retrieval <input type="checkbox"/> Choledochoscope <input type="checkbox"/> No intraoperative treatment attempted										
CBD exploration	<input type="checkbox"/> Yes (Type: <input type="checkbox"/> Transcystic <input type="checkbox"/> Choledochotomy; If Choledochotomy, closure: <input type="checkbox"/> Primary closure <input type="checkbox"/> T-tube) <input type="checkbox"/> No						Operative contamination	<input type="checkbox"/> Clean <input type="checkbox"/> Clean-Contaminated <input type="checkbox"/> Contaminated <input type="checkbox"/> Dirty			
Intraoperative complications - excluding BDI (see section 4)	<input type="checkbox"/> Bile spilt <input type="checkbox"/> Stones Spilt <input type="checkbox"/> Bleeding <input type="checkbox"/> Major vascular injury <input type="checkbox"/> Bowel injury			Reusable gowns	<input type="checkbox"/> Yes (<input type="checkbox"/> All staff <input type="checkbox"/> some staff) <input type="checkbox"/> No		Reusable drapes	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No			
Section 3: 30-day outcomes											
Highest 30-day Clavien-Dindo (CD)	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> IIIa (Radiological drainage? <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No) <input type="checkbox"/> IIIb (Re-operation? <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No) <input type="checkbox"/> IVa <input type="checkbox"/> IVb <input type="checkbox"/> V (Postop day of death: __)			Critical care admission	<input type="checkbox"/> Yes (Length of stay: __) <input type="checkbox"/> No		Re-imaging	<input type="checkbox"/> Yes (Type: <input type="checkbox"/> USS <input type="checkbox"/> CT <input type="checkbox"/> MRI <input type="checkbox"/> ERCP) <input type="checkbox"/> No			
30-day postoperative Complications (Tick all that apply)	<input type="checkbox"/> Surgical site infection (CD Grade: <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> IIIa <input type="checkbox"/> IIIb <input type="checkbox"/> IVa <input type="checkbox"/> IVb <input type="checkbox"/> V) <input type="checkbox"/> Pulmonary complications (CD Grade: <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> IIIa <input type="checkbox"/> IIIb <input type="checkbox"/> IVa <input type="checkbox"/> IVb <input type="checkbox"/> V) <input type="checkbox"/> Bile leak (CD Grade: <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> IIIa <input type="checkbox"/> IIIb <input type="checkbox"/> IVa <input type="checkbox"/> IVb <input type="checkbox"/> V) <input type="checkbox"/> Bleeding (CD Grade: <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> IIIa <input type="checkbox"/> IIIb <input type="checkbox"/> IVa <input type="checkbox"/> IVb <input type="checkbox"/> V) <input type="checkbox"/> Intra-abdominal collection (CD Grade: <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> IIIa <input type="checkbox"/> IIIb <input type="checkbox"/> IVa <input type="checkbox"/> IVb <input type="checkbox"/> V) <input type="checkbox"/> Acute pancreatitis (CD Grade: <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> IIIa <input type="checkbox"/> IIIb <input type="checkbox"/> IVa <input type="checkbox"/> IVb <input type="checkbox"/> V)										
Length of stay	<input type="checkbox"/> Same day discharge <input type="checkbox"/> Admitted (Number of days inpatient: __)			30-day Readmission	<input type="checkbox"/> Yes (Length of stay: __) <input type="checkbox"/> No						

Section 4: BDI data fields				
BDI identified within 30-days of index cholecystectomy	<input type="checkbox"/> Yes (if yes, please fill in the rest of the data points below) <input type="checkbox"/> No (Was BDI identified within one-year of index cholecystectomy: <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No (if yes, please fill in the rest of the data points below)			
Presentation of BDI	<input type="checkbox"/> Intraoperatively <input type="checkbox"/> Controlled bile leak from abdominal drain <input type="checkbox"/> Abdominal pain due to uncontrolled bile leak <input type="checkbox"/> Obstructive jaundice or cholangitis <input type="checkbox"/> Intra-abdominal abscess or biloma		Days from index cholecystectomy to diagnosis (0 = intraoperatively)	--
BDI grade (Strasberg)	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> D <input type="checkbox"/> E1 <input type="checkbox"/> E2 <input type="checkbox"/> E3 <input type="checkbox"/> E4 <input type="checkbox"/> E5	Concomitant vascular injury	<input type="checkbox"/> Yes (<input type="checkbox"/> Right hepatic artery <input type="checkbox"/> Common hepatic artery <input type="checkbox"/> Main portal vein <input type="checkbox"/> Right portal vein) <input type="checkbox"/> No	
Imaging modality to investigate and confirm BDI	<input type="checkbox"/> None <input type="checkbox"/> OTC <input type="checkbox"/> USS <input type="checkbox"/> MRCP <input type="checkbox"/> CT <input type="checkbox"/> ERCP <input type="checkbox"/> PTC <input type="checkbox"/> Nuclear medicine scan <input type="checkbox"/> Functional liver scan <input type="checkbox"/> Tubogram		Discussion with specialist HPB centre	<input type="checkbox"/> Yes (Days from injury to referral: __; Transferred? <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No) <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Not required - Injury occurred at specialist HPB centre
Management of BDI (Tick all that apply)	<input type="checkbox"/> ERCP alone (Days after index cholecystectomy: __) <input type="checkbox"/> ERCP and stent (Days after index cholecystectomy: __) <input type="checkbox"/> PTC (Days after index cholecystectomy: __) <input type="checkbox"/> Washout only (Days after index cholecystectomy: __) <input type="checkbox"/> Surgical repair (Days after index cholecystectomy: __)			
Specialty of surgeon performing BDI repair	<input type="checkbox"/> HPB surgeon <input type="checkbox"/> UGI surgeon <input type="checkbox"/> General surgeon	Method of repair	<input type="checkbox"/> Roux-en-Y Hepaticojejunostomy <input type="checkbox"/> CBD repair without T-tube <input type="checkbox"/> CBD repair with T-tube <input type="checkbox"/> CBD end to end anastomosis <input type="checkbox"/> Hepaticoduodenostomy	Vascular repair <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No If BDI surgical repair
One-year complications (Tick all that apply)	<input type="checkbox"/> Stricture formation (Days from repair to complication: __) <input type="checkbox"/> Cholangitis (Days from repair to complication: __) <input type="checkbox"/> Anastomotic leakage (Days from repair to complication: __) <input type="checkbox"/> Intra-abdominal abscess or biloma (Days from repair to complication: __) <input type="checkbox"/> Re-repair (Days from repair to complication: __)			
Section 5: Histology data fields				
Postoperative histology	<input type="checkbox"/> Not sent for examination <input type="checkbox"/> Sent for examination (Indication: <input type="checkbox"/> Routine <input type="checkbox"/> Selective; Days from index cholecystectomy to histology result: __; Result: <input type="checkbox"/> Benign <input type="checkbox"/> Malignant (if malignant, please fill in the rest of the data points below)			
Staging modality	<input type="checkbox"/> CT thorax abdomen pelvis (Days from histology to staging: __) <input type="checkbox"/> MRI liver (Days from histology to staging: __) <input type="checkbox"/> PET-CT (Days from histology to staging: __) <input type="checkbox"/> Staging laparoscopy (Days from histology to staging: __)			
TNM grade (AJCC 8 th edition)	T category: <input type="checkbox"/> Tis <input type="checkbox"/> T1a (lamina propria) <input type="checkbox"/> T1b (muscularis) <input type="checkbox"/> T2a (peritoneal side) <input type="checkbox"/> T2b (hepatic side) <input type="checkbox"/> T3 <input type="checkbox"/> T4 N category: <input type="checkbox"/> N0 <input type="checkbox"/> N1 (1-3 nodes) <input type="checkbox"/> N2 (>3 nodes) M category: <input type="checkbox"/> M0 <input type="checkbox"/> M1			
Discussed at MDT	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	Adjuvant treatment	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Chemotherapy <input type="checkbox"/> Radiotherapy	
Revisional surgery	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No - not required <input type="checkbox"/> No - unresectable tumour			
Type of revisional surgery (Tick all that apply)	<input type="checkbox"/> Liver resection (Extent: <input type="checkbox"/> Liver bed <input type="checkbox"/> 1 segment <input type="checkbox"/> 2 segments <input type="checkbox"/> ≥ 3 segments) <input type="checkbox"/> Bile duct resection <input type="checkbox"/> Lymph node dissection	Days from histology result to revisional surgery	--	If revisional surgery
Pathology results	Resection margin status: <input type="checkbox"/> R0 <input type="checkbox"/> R1 <input type="checkbox"/> R2 Lymphovascular invasion: <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No Perineural invasion: <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No			
Recurrence on imaging at one year	<input type="checkbox"/> Yes (Days from revisional surgery to recurrence: __) <input type="checkbox"/> No			
Section 6: One-year outcomes				
Highest one-year Clavien-Dindo (CD)	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> IIIa (Radiological drainage? <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No) <input type="checkbox"/> IIIb (Re-operation? <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No) <input type="checkbox"/> IVa <input type="checkbox"/> IVb <input type="checkbox"/> V (Postop day of death: __)	Total number of readmissions	--	
One-year complications (Tick all that apply)	<input type="checkbox"/> Surgical site infection (CD Grade: <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> IIIa <input type="checkbox"/> IIIb <input type="checkbox"/> IVa <input type="checkbox"/> IVb <input type="checkbox"/> V) <input type="checkbox"/> Pulmonary complications (CD Grade: <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> IIIa <input type="checkbox"/> IIIb <input type="checkbox"/> IVa <input type="checkbox"/> IVb <input type="checkbox"/> V) <input type="checkbox"/> Bile leak (CD Grade: <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> IIIa <input type="checkbox"/> IIIb <input type="checkbox"/> IVa <input type="checkbox"/> IVb <input type="checkbox"/> V) <input type="checkbox"/> Biliary stricture (CD Grade: <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> IIIa <input type="checkbox"/> IIIb <input type="checkbox"/> IVa <input type="checkbox"/> IVb <input type="checkbox"/> V) <input type="checkbox"/> Bleeding (CD Grade: <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> IIIa <input type="checkbox"/> IIIb <input type="checkbox"/> IVa <input type="checkbox"/> IVb <input type="checkbox"/> V) <input type="checkbox"/> Intra-abdominal collection (CD Grade: <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> IIIa <input type="checkbox"/> IIIb <input type="checkbox"/> IVa <input type="checkbox"/> IVb <input type="checkbox"/> V) <input type="checkbox"/> Acute pancreatitis (CD Grade: <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> IIIa <input type="checkbox"/> IIIb <input type="checkbox"/> IVa <input type="checkbox"/> IVb <input type="checkbox"/> V)			

APPENDIX B: DATA DICTIONARY

Pre-operative Data Fields	Required data (definition / comment)
1. Patient age	Years (Whole years at the time of operation)
2. Patient sex	Male / Female
3. ASA grade	I / II / III / IV / V (Appendix D for definitions)
4. Body Mass Index (BMI)	kg/m ² (record to one decimal places)
5. Clinical Frailty Scale	1 / 2 / 3 / 4 / 5 / 6 / 7 / 8 / 9 (Appendix D for definitions)
6. Comorbidities (Select <u>all</u> that apply)	<p>Myocardial Infraction (MI) / Congestive Heart Failure (CHF) / Peripheral Vascular Disease (PVD) Cerebrovascular Accident (CVA) or Transient Ischaemic Attack (TIA) / Dementia / Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) / Connective Tissue Disease (CTD) Peptic Ulcer Disease (PUD) / Hemiplegia / Leukaemia / Lymphoma / Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) / Diabetes Mellitus (Type 1 or Type 2). <u>If yes:</u> Diet-Controlled / Uncomplicated / End-Organ Damage Solid Tumour. <u>If yes:</u> Localised / Metastatic Liver Disease. <u>If yes:</u> Mild / Moderate / Severe Chronic Kidney Disease (CKD). <u>If yes:</u> Stage I / II / IIIa / IIIb / IV / V None of the Above</p> <p><u>Definitions:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> eGFR for CKD stages: I ≥ 90; II = 60-90; IIIa = 45-59; IIIb = 30-44; IV = 15-29; V <15 Definitions for Diabetes Mellitus: Uncomplicated is defined as medically managed and no end-organ damage. Definitions for Liver Disease: Mild defined as chronic hepatitis or cirrhosis without portal hypertension; Moderate defined as cirrhosis and portal hypertension but no variceal bleeding history; Severe defined as cirrhosis and portal hypertension with variceal bleeding history.
7. History of prior attacks of acute cholecystitis or cholangitis	Yes / No
8. Number of admissions with biliary symptoms in previous 12 months prior to surgery	Number of admissions excluding the current one
9. Preoperative imaging (Select <u>all</u> that apply)	Yes / Unknown / No (Not available, Not indicated, patient declined) for each of the following: USS / CT / ERCP / MRCP / Endoscopic Ultrasound (EUS) / Hepatobiliary IminoDiacetic Acid (HIDA)
10. Preoperative imaging findings*	*Only for USS / CT / MRCP, what are the findings (tick <u>all</u> that apply): Gallstones Thick-walled Gallbladder (≥3mm or reported as thick walled) Pericholecystic fluid CBD stones Dilated CBD. <u>If yes:</u> CBD diameter (record in mm, to one decimal)
11. Days between <u>first</u> biliary symptom onset and diagnosis	Number of days (Whole number, day 0 is same day of first symptom onset)
12. Days between diagnosis and decision to operate	Number of days (Whole number, day 0 is same day of diagnosis) <u>Guide for decision to operate day:</u>

- For elective cases this should be the day the patient was seen in the outpatient clinic.
- For delayed cases this is the day the patient was LAST discharged from hospital with biliary disease.
- For emergency cases this should be the day the decision was made to perform an acute cholecystectomy in that emergency admission. If the patient was previously on an elective waiting list for surgery, please still use the date it was decided to perform the operation as an emergency.

	<ul style="list-style-type: none"> • For elective cases this should be the day the patient was seen in the outpatient clinic. • For delayed cases this is the day the patient was LAST discharged from hospital with biliary disease. • For emergency cases this should be the day the decision was made to perform an acute cholecystectomy in that emergency admission. If the patient was previously on an elective waiting list for surgery, please still use the date it was decided to perform the operation as an emergency.
13. Days between decision to operate and surgery performed	Number of days (Whole number, day 0 is same day as surgery)
14. Urgency of surgery (Appendix D for definitions)	Elective Delayed Emergency. <u>If yes:</u> Was the patient already on the elective waiting list for surgery? (Yes / No)
15. Indication for surgery (Appendix D for definitions)	Biliary colic Acute calculous cholecystitis. <u>If yes:</u> Tokyo grade: I / II / III (Was the Tokyo grade documented in patient notes: Yes / No) Acalculous cholecystitis Chronic calculous cholecystitis Gallstone pancreatitis. <u>If yes:</u> Atlanta criteria: mild / moderate / severe (Was the Atlanta criteria documented in patient notes: Yes / No) Common Bile Duct (CBD) stone Gallbladder polyp Dyskinesia
Intra-operative Data Fields	Required data (definition / comment)
1. Mode of Anaesthesia* (Select <u>all</u> that apply)	Local (subcutaneous / intraperitoneal) Regional (spine-related / regional nerve block) Sedation (e.g., midazolam) General Inhaled (sevoflurane / halothane / desflurane / Nitric Oxide (N2O) / isoflurane) Total Intravenous Volatile Anaesthetic (TIVA) *This refers to the anaesthetic used during the operation and <u>NOT</u> as induction agents
2. Intraoperative antibiotics*	Yes (Prophylactic / Intraoperative spillage / Cholecystitis) / No *Defined as administration of antibiotics at least 1 hour prior to skin incision to end of operation
3. Primary operator	Consultant or attending Senior trainee (i.e., senior registrar or resident) Junior trainee (i.e., junior registrar or resident) Non-surgeon (e.g., medical practitioner or nurse) <u>If Consultant:</u> What specialty? (General / Oesophago-gastric (OG) / HPB / Colorectal / Breast / Vascular / Other) <u>If Trainee:</u> Was this a training operation? (Yes / No). Was a consultant present? (Yes / No) <u>If any:</u> Number of cholecystectomies performed prior to this procedure: 0-50 / 51-100 / 101-200 / >200
4. Operative approach	Open / Laparoscopic (Standard / Single Incision Laparoscopic Surgery (SILS)) / Robotic (Standard / SILS) 1) <u>If open, why:</u> No laparoscopic equipment / Surgeon not trained in laparoscopy / Laparoscopy equipment broken / Multiple previous surgery / Disease severity. 2) <u>If laparoscopic or robotic:</u> converted to open (Yes / No), was this gasless (Yes / No), were reusable equipment used? (Yes / Some / No). 3) <u>If converted to open, why:</u> Suboptimal view / Adhesions / Not able to safely dissect CVS / Suspected bile duct injury / Patient unable to tolerate pneumoperitoneum / Bleeding / Bowel injury / Laparoscopic or robotic equipment failure / Suspected or actual cholecystoduodenal or cholecystocolonic fistula.
5. Intra-operative difficulty score	I / II / III / IV / V (Nassar Grade: Appendix D for definitions)
6. Was the Critical View of Safety (CVS) obtained (all three)	Yes / No <u>If no, which criteria was met:</u> 1) Clearing fat and fibrous tissue from the hepatocystic triangle. 2) The lower third of the gallbladder being cleared from the cystic plate. 3) Only two structures are attached to the gallbladder.

7. Was there a time-out to verify CVS	Yes / No <u>Defined as a momentary pause that what one is seeing is likely the correct anatomy</u>
8. Operation performed	Standard total cholecystectomy Total cholecystectomy by the fundus-first (top down) approach Subtotal cholecystectomy (reconstituting / fenestrated) Not performed (diagnostic laparoscopy / cholecystostomy) <u>Definitions of subtotal cholecystectomy:</u> <ul style="list-style-type: none"> Fenestrated: does not occlude the gallbladder but may suture the cystic duct internally Reconstituting: closes off the lower end of the gallbladder, creating a remnant gallbladder
9. Abdominal drain insertion	Yes / No
10. Anatomical Biliary variant	Yes / No
11. Intraoperative CBD Assessment	Intraoperative cholangiogram (IOC) / Incisionless fluorescent cholangiography/ Laparoscopic ultrasound <u>If yes to any of the above:</u> <ul style="list-style-type: none"> Decision: Selective / Routine. <u>If selective, state Indication:</u> Raised liver function test / Concern of a bile duct injury / pre-operative imaging suggestive of CBD stone Findings: Stone / No stone. <u>If stone, tick all that apply for management:</u> Flushing with saline and smooth muscle relaxant / Fogarty catheter trawl / Basket retrieval / Choledochoscope / No intraoperative treatment attempted
12. Common Bile Duct exploration	Yes (Trancystic / Choledochotomy) / No <u>If Choledochotomy then select closure:</u> Primary closure / T-tube
13. Operative contamination	Clean (Gastrointestinal (GI) and genitourinary (GU) tract not entered) Clean-Contaminated (GI or GU tracts entered but no gross contamination) Contaminated (GI or GU tracts entered with gross spillage or major break in sterile technique) Dirty (There is already contamination prior to operation, e.g., faeces or bile).
14. Intraoperative complications - <u>excluding bile duct injury (BDI)</u> (Select <u>all</u> that apply)	Bile spilt / Stones Spilt / Bleeding / Major vascular injury / Bowel injury
15. Were reusable gowns used in this procedure?	Yes (All scrubbed staff/ some scrubbed staff) / No
16. Were reusable drapes used in this procedure?	Yes / No
30-day Outcomes	Required data (definition / comment)
1. Highest 30-day Clavien-Dindo (CD) Grade	0 / I / II / IIIa / IIIb / IVa / IVb / V (Appendix D for definitions) <u>If CD IIIa:</u> Radiological drainage (yes / No) <u>If CD IIIb:</u> Re-laparoscopy (yes / No) <u>If CD V (death):</u> please indicate time from index cholecystectomy to death: number of days (whole number)
2. Critical care admission	Yes / No <u>If yes,</u> please indicate length of stay in critical care: number of days (whole number)
3. Re-imaging	Yes / No <u>If yes then tick all that apply:</u> USS / CT / MRI / ERCP
4. 30-day postoperative complications (Select <u>all</u> that apply)	Surgical site infection (CD Grade* I / II / IIIa / IIIb / IVa / IVb / V) Postoperative pulmonary complications (CD Grade* I / II / IIIa / IIIb / IVa / IVb / V) Bile leak (CD Grade* I / II / IIIa / IIIb / IVa / IVb / V) Bleeding (CD Grade* I / II / IIIa / IIIb / IVa / IVb / V)

	<p>Intra-abdominal collection (CD Grade* I / II / IIIa / IIIb / IVa / IVb / V) Acute pancreatitis (CD Grade* I / II / IIIa / IIIb / IVa / IVb / V) *For all of the above, please indicate the Clavien-Dindo grade associated with that complication</p>
5. Length of stay	<p>Same day discharge Admitted (If admitted, please indicate number of days inpatient, considering day of surgery as day 0 to day of discharge. If the patient has not been discharged prior to the end of 30-day follow-up, enter '31').</p>
6. Readmission within 30 days	Yes (Length of stay) / No
Bile Duct Injury (BDI) data fields	Required data (definition / comment)
1. BDI identified within 30-days of index cholecystectomy	<p>Yes / No</p> <p>If yes: please fill in the rest of the data points below. If No: Was BDI identified within one-year of index cholecystectomy: Yes / No (if yes, then please fill in the rest of the data points below)</p>
2. Presentation of BDI	<p>Intraoperatively / Controlled bile leak from surgically placed abdominal drain / Abdominal pain due to uncontrolled bile leak / Obstructive jaundice or cholangitis / Intra-abdominal abscess or biloma</p>
3. Days from index cholecystectomy to diagnosis	Number of days (0 = intraoperatively)
4. Bile duct injury grade	A / B / C / D / E1 / E2 / E3 / E4 / E5 (Strasberg Injury Grade: Appendix D for definition)
5. Concomitant vascular injury	Yes (Right hepatic artery / Common hepatic artery / Main portal vein / Right portal vein) / No
6. Imaging modality to investigate and confirm BDI	<p>None / On-table cholangiography (OTC) / USS / MRCP / CT / ERCP / Percutaneous transhepatic cholangiography (PTC) / Nuclear medicine scan / Functional liver scan / Tubogram</p>
7. Discussion with a specialist HPB centre	<p>Yes / No / Not required (Injury occurred at specialist HPB centre)</p> <p>If yes:</p> <ul style="list-style-type: none"> Transferred to specialist HPB centre: Yes / No Time from injury to referral: number of days (whole number)
8. Management of Bile duct injury (Select all that apply)	<p>Non-surgery (ERCP only / ERCP and stent / PTC) / Surgery (washout only / repair)</p> <p>If any of the above:</p> <ul style="list-style-type: none"> Time after index cholecystectomy: number of days (Whole number, day of index cholecystectomy = day 0) <p>If surgical repair:</p> <ul style="list-style-type: none"> Specialty of surgeon performing Bile duct injury repair: HPB surgeon / UGI surgeon / General surgeon Method of repair: Roux-en-Y Hepaticojejunostomy / CBD repair without T-tube / CBD repair with T-tube / CBD end to end anastomosis / Hepaticoduodenostomy Vascular repair: Yes / No One-year complications: Stricture formation / Cholangitis / anastomotic leakage / intra-abdominal abscess or biloma / re-repair. If yes to any, time from repair to complication: number of days (Whole number, day of repair = day 0) <p>Stricture definition: defined as a clinically relevant stricture leading to either jaundice, significant alterations of the liver function tests, cirrhosis or reoccurring cholangitis requiring radiological/surgical intervention or a liver failure related death</p>
Histology data fields	Required data (definition / comment)
1. Postoperative histology	<p>Not sent for examination / Sent for examination</p> <p>If sent for examination, please complete:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Indication: Routine / Selective • Time from index cholecystectomy to histology result: Number of days (whole number) • Result: Benign / Malignant <p>If Malignant, please complete the rest of the data points below</p>
2. Staging modality (select <u>all</u> that apply)	<p>CT thorax abdomen pelvis / MRI liver / PET-CT / Staging laparoscopy</p> <p>For any of the above, please indicate time from histology to staging: number of days (whole number)</p>
3. TNM grade (AJCC 8 th edition) (Appendix D for definition)	<p>T category: Tis / T1a (lamina propria) / T1b (muscularis) / T2a (peritoneal side) / T2b (hepatic side) / T3 / T4</p> <p>N category: N0 / N1 (1-3 nodes) / N2 (>3 nodes)</p> <p>M category: M0 / M1</p>
4. Discussed at MDT	Yes / No
5. Adjuvant treatment	No / Chemotherapy / Radiotherapy
6. Revisional surgery completed	<p>Yes / No (not required) / No (unresectable tumour)</p> <ul style="list-style-type: none"> • If yes, type of surgery (select <u>all</u> that apply): Liver resection (liver bed / one segment / two segments / ≥ 3 segments) / bile duct resection / lymph node dissection • If yes, time from histology result to revisional surgery: Number of days (whole number)
7. Pathology results if revisional surgery	<p>Resection margin status: R0 / R1 / R2</p> <p>Lymphovascular invasion: Yes / No</p> <p>Perineural invasion: Yes / No</p> <p>Resection margin definition: R0 = microscopically negative for residual tumor; R1 = microscopically margins still demonstrate the presence of tumor; R2 = macroscopically-visible disease remains post-surgery.</p>
8. Recurrence on imaging at one year	<p>Yes / No</p> <p>If yes, time from revisional surgery to recurrence: number of days (whole number)</p>
One-year Outcomes	Required data (definition / comment)
1. Highest one-year Clavien-Dindo (CD) Grade	<p>0 / I / II / IIIa / IIIb / IVa / IVb / V</p> <p>If CD IIIa: Radiological drainage (yes / No)</p> <p>If CD IV: Re-laparoscopy (yes / No)</p> <p>If CD V (death): please indicate time from index cholecystectomy to death: number of days (whole number)</p>
2. Readmissions	Total number of readmissions
3. One-year complications (Select <u>all</u> that apply)	<p>Surgical site infection (CD Grade* I / II / IIIa / IIIb / IVa / IVb / V)</p> <p>Postoperative pulmonary complications (CD Grade I / II / IIIa / IIIb / IVa / IVb / V)</p> <p>Bile leak (CD Grade* I / II / IIIa / IIIb / IVa / IVb / V)</p> <p>Biliary stricture (CD Grade* I / II / IIIa / IIIb / IVa / IVb / V)</p> <p>Bleeding (CD Grade* I / II / IIIa / IIIb / IVa / IVb / V)</p> <p>Intra-abdominal collection (CD Grade* I / II / IIIa / IIIb / IVa / IVb / V)</p> <p>Acute pancreatitis (CD Grade* I / II / IIIa / IIIb / IVa / IVb / V)</p> <p>*For all of the above, please indicate the Clavien-Dindo grade associated with that complication</p>

APPENDIX C: SITE SURVEY

Hospital-level services	
What is your hospital type?	Tertiary / District (Rural) / District (Non-rural)
How is your hospital funded?	Public / Private / Mixed
Total number of inpatient beds	(Number)
Do you have Level 2 (HDU) or Level 3 (ITU) facilities?	Yes (Number of beds) / No
Do you have a specialised HPB team at your centre	Yes / No <u>If yes:</u> (i) Are there on-call services from them: Every day 24 hour / Everyday, daytime 0800 - 1700 / Weekdays, 24 hour / Weekdays, daytime 0800 - 1700 (ii) Do they have a dedicated pathway for management of bile duct injury: Yes / No <u>If no</u> , are there on-call surgeons specialised in HPB: Within the same city / In other city / In the region / None
Do you have access to minimally invasive surgical equipment?	Yes (Laparoscopic / Robotic) / No <u>If yes</u> , do you routinely take intraoperative images? Yes (Video / Photo) / No
Cholecystectomy services	
What is the approximate total number of cholecystectomies performed each year?	(Number)
What is the number of consultants/ attending surgeons who perform cholecystectomies each year?	(Number)
Which specialist consultants/ attending surgeons perform cholecystectomies each year? (select <u>all</u> that apply)	General / Upper GI / HPB / Colorectal / Breast / Other
What type of services for cholecystectomy services do you provide? (select <u>all</u> that apply)	Elective / Emergency <u>If emergency:</u> <ul style="list-style-type: none"> What is the approximate total number performed each year? (Number) Do you have dedicated theatres for these services? Yes (Everyday / Once a week / Once every 2 week / More than once every 2 weeks) / No
Where does cholecystectomy get performed on your site? (select <u>all</u> that apply)	Day unit / Elective theatre / Emergency theatre
Have you got access to intraoperative cholangiogram?	Yes - routinely / Yes - selectively / No <u>if yes - selectively or no:</u> What is the supply for these? Good supply / Limited supply / None
Number of consultants / attendings who perform laparoscopic cholecystectomy	(Number)
Do you routinely follow-up after cholecystostomy?	Yes - routinely / Yes - selectively / No

Diagnostic / treatment around gallbladders	
Types of diagnostic imaging available (select <u>all</u> that apply)	Ultrasound (On-site / Off-site) / Computer Tomography (On-site / Off-site) / MRCP (On-site / Off-site) / EUS (On-site / Off-site) / HIDA (On-site / Off-site)
Does your hospital have access to cholecystostomy for gallbladder drainage?	Yes / No <u>If yes</u> , are there on-call services from them: Every day 24 hour / Everyday, daytime 0800 - 1700 / Weekdays, 24 hour / Weekdays, daytime 0800 - 1700 <u>If no</u> , are there on-call surgeons specialised in HPB: Within the same city / In other city / In the region / None
Is there a dedicated ERCP list?	Yes (Everyday / Once a week / Once every 2 week / More than once every 2 weeks) / No
Which of the following services do you have?	Intraoperative cholangiogram / Laparoscopic ultrasound / ICG For each: Routine use / Selective use with good supply / Selective use with limited supply
Do you send gallbladders for histological examination after surgery?	Yes - routinely / Yes - selectively / Not sent for histology / No access to histology
Training in cholecystectomy	
Are there trainees in the department who perform gallbladder surgery?	Yes / No <u>If yes</u> : (i) How many? (Number) (ii) What is their grade? Post-training fellow / Trainee / Non-trainees or doctors
Are there facilities for simulations training for cholecystectomies?	Yes (Local hospital / Regional / National) / No <u>If yes to either</u> , what are the types of simulation training: Box trainer / IT simulation model / Animal model
Are there specific structured educational programmes or coaching for bile duct injury training?	Yes (Local hospital / Regional / National) / No
Green surgery for laparoscopic cholecystectomy	
Are reusable laparoscopic ports used?	Yes (Always / Sometimes) / No / Not available
Are reusable surgical instruments used?	Yes / No / Not available
Are reusable drapes used?	Yes (Always / Sometimes) / No / Not available
Are reusable gowns used?	Yes (Always / Sometimes) / No / Not available
Are reusable scrub caps provided by your hospital?	Yes – routinely / Yes - if requested / No / Not available
Are single-use instruments recycled?	Yes / No / Not available
Are “clean” paper and plastic waste recycled?	Yes / No
Is general anaesthesia given through IV rather than anaesthetic gases for environmental reasons?	Yes – routinely / Yes – occasionally / No / Not available

APPENDIX D: STUDY DEFINITIONS

American Society of Anaesthesiologists (ASA) Classification

ASA Classification [21]	Definition	Example
I	A normal healthy patient	Healthy, non-smoking, no or minimal alcohol use
II	A patient with mild systemic disease	Mild diseases only without substantive functional limitations. Current smoker, social alcohol drinker, pregnancy, obesity (30<BMI<40), well-controlled DM/HTN, mild lung disease
III	A patient with severe systemic disease	Substantive functional limitations; One or more moderate to severe diseases. Poorly controlled DM or HTN, COPD, morbid obesity (BMI ≥40), active hepatitis, alcohol dependence or abuse, implanted pacemaker, moderate reduction of ejection fraction, ESRD undergoing regularly scheduled dialysis, history (>3 months) of MI, CVA, TIA, or CAD/stents
IV	A patient with severe systemic disease that is a constant threat to life	Recent (<3 months) MI, CVA, TIA or CAD/stents, ongoing cardiac ischemia or severe valve dysfunction, severe reduction of ejection fraction, shock, sepsis, DIC, ARD or ESRD not undergoing regularly scheduled dialysis
V	A moribund patient who is not expected to survive without the operation	Ruptured abdominal/thoracic aneurysm, massive trauma, intracranial bleed with mass effect, ischemic bowel in the face of significant cardiac pathology or multiple organ/system dysfunction

Clinical Frailty Scale

Clinical frailty scale [22] (nine components):

1. **Very Fit:** People who are robust, active, energetic, and motivated.
2. **Well:** People who have no severe disease symptoms but are less fit than category 1. They exercise or are very active occasionally, e.g., seasonally.
3. **Managing Well:** People whose medical problems are well-controlled but are not regularly active beyond routine walking.
4. **Living With Very Mild Frailty:** While not dependent on others for daily help, symptoms often limit activities. A common complaint is being "slowed-up" and being tired during the day.
5. **Living with Mild Frailty:** These people usually have more evident slowing and need help in higher-order instrumental activities of daily living (IADLs) such as finance, transportation, heavy housework, and medication management. Typically, mild frailty progressively impairs shopping and walking outside alone, meal preparation, and housekeeping.
6. **Living With Moderate Frailty:** People need help with all outside activities and housekeeping. Inside often have problems with stairs, need help with bathing, and may need minimal assistance with dressing.
7. **Living With Severe Frailty:** Completely dependent for cognitive and physical personal care. However, they seem stable and not at high risk of dying (within six months).
8. **Living with Very Severe Frailty:** Completely dependent for personal care and approaching end of life. Typically, they could not recover even from minor illnesses.
9. **Terminally Ill:** Approaching the end of life. This category applies to people with a life expectancy of under six months who are not otherwise living with severe frailty.

Indication for Surgery

Indication	Definition
Biliary colic	The presence of colicky right upper quadrant pain associated with gallstones or sludge on an USS, but no signs of acute cholecystitis [23]
Acute calculous cholecystitis	Clinical (right upper quadrant pain, with or without fever, WCC > 11 × 10 ⁹ /l) OR ultrasound evidence (thick walled gallbladder (≥ 3mm), OR USS tenderness over the gallbladder, the presence of gallstones) [23,24]
Acute acalculous cholecystitis	Clinical OR ultrasound evidence (thick walled gallbladder and/or pericholecystitis, USS tenderness over the gallbladder) in the absence of gallstones [23]
Chronic calculous cholecystitis	Previous clinical or ultrasound evidence (thick walled gallbladder and/or pericholecystitis, OR USS tenderness over the gallbladder OR the presence of gallstones) of cholecystitis [23]
Common bile duct stone	Common bile duct stones, as confirmed by before or at the time of surgery
Gallbladder polyp	Hyperechoic lesions on USS imaging which have no acoustic shadow and do not move with positional changes, with no overt features of malignancy [25]
Dyskinesia	Biliary like abdominal pain, occurring in a normal appearing gallbladder with a functional HIDA scan showing an abnormal gallbladder ejection fraction of less than 40% [26,27]

Tokyo Guidelines 2018 for Grading of Acute Cholecystitis

Tokyo guidelines 2018 grading [24] are listed below:

- **Grade I (mild):** No organ dysfunction and mild inflammatory changes in the gallbladder.
- **Grade II (moderate):**
 - Elevated WBC count (>18,000/mm³)
 - Palpable tender mass in the right upper abdominal quadrant
 - Duration of complaints >72 hours
 - Marked local inflammation (gangrenous cholecystitis, pericholecystic abscess, hepatic abscess, biliary peritonitis, emphysematous cholecystitis)
- **Grade III (severe):**
 - Cardiovascular dysfunction: hypotension requiring treatment with dopamine ≥5 µg/kg per min, or any dose of norepinephrine
 - Neurological dysfunction: decreased level of consciousness
 - Respiratory dysfunction: PaO₂/FiO₂ ratio <300
 - Renal dysfunction: oliguria, creatinine >2.0 mg/dl
 - Hepatic dysfunction: PT-INR >1.5
 - Hematological dysfunction: platelet count <100,000/mm³

Revised Atlanta Criteria for Acute Pancreatitis

Atlanta Criteria [28] is listed below:

- **Mild:** No organ failure. No local complications (e.g., necrosis or collection). No systemic complications.
- **Moderate:** Transient organ failure (<48 hours) OR Local/systemic complications
- **Severe:** Persistent organ failure

Urgency of Surgery

The urgency of index cholecystectomy is defined as [3]:

- **Elective:** planned elective admission for cholecystectomy via a routine surgical waiting list from the outpatient department only. Patients on an elective waiting list treated as an emergency should be classed as 'acute' cases.
- **Delayed:** all other planned cholecystectomies; for example, patients who have had one or more acute admissions with biliary symptoms, but then discharged for a planned procedure on an elective operating list.
- **Emergency:** emergency admission with biliary disease through the Emergency Department or primary care, and cholecystectomy performed during that emergency admission.

Nassar Grade of Operative Difficulty

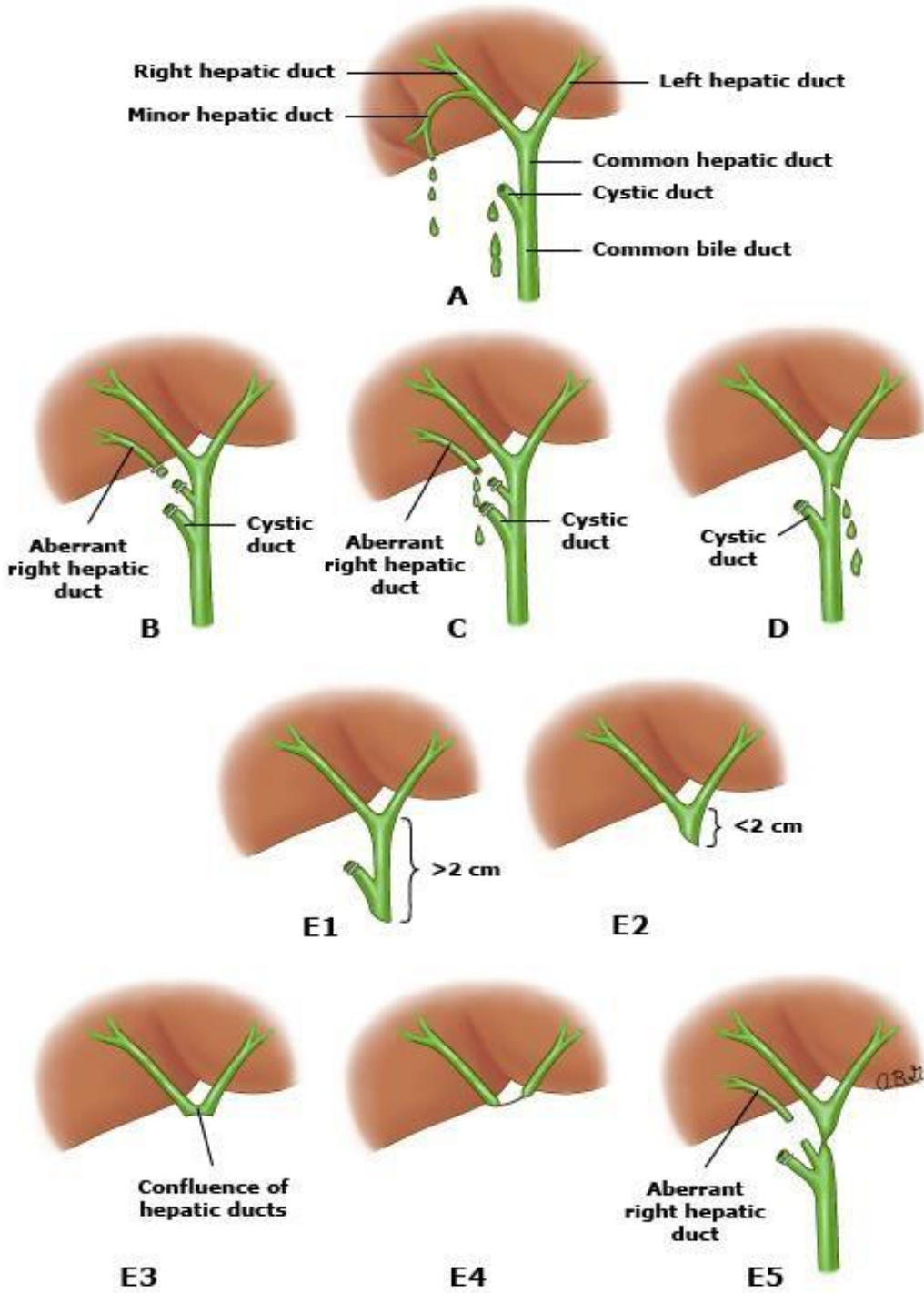
Grade [29]	Gallbladder	Cystic pedicle	Adhesions
I	Floppy, non-adherent	Clear, thin	Simple, up to neck and Hartmann's pouch
II	<ul style="list-style-type: none"> • Mucocele • Packed with stones 	Fat-laden	Simple, up to the body
III	<ul style="list-style-type: none"> • Deep fossa • Acute cholecystitis • Contracted, fibrous Hartmann's pouch adherent to CBD or with stone impaction 	<ul style="list-style-type: none"> • Abnormal anatomy • Cystic duct short, dilated or obscured 	<ul style="list-style-type: none"> • Dense, up to the fundus • Involving hepatic flexure or duodenum
IV	<ul style="list-style-type: none"> • Completely obscured • Empyema/gangrene • Mass 	Impossible to clarify	Dense, fibrous, wrapping the gallbladder. Duodenum or hepatic flexure is difficult to separate

Clavien-Dindo Classification System

Grade [30]	Definition (examples listed in italics)
I	<p>Any deviation from the normal postoperative course without the need for pharmacological (other than “allowed therapeutic regimens”), surgical, endoscopic or radiological intervention.</p> <p>Allowed therapeutic regimens are: selected drugs (antiemetics, antipyretics, analgesics, diuretics and electrolyte replacement), physiotherapy and wound infections opened at the bedside but not treated with antibiotics.</p> <p>Examples: <i>Ileus (deviation from the norm); hypokalaemia treated with K; nausea treated with cyclizine; acute kidney injury treated with intravenous fluids.</i></p>
II	<p>Requiring pharmacological treatment with drugs beyond those allowed for grade I complications. Blood transfusions and total parenteral nutrition are also included.</p> <p>Examples: <i>Surgical site infection treated with antibiotics; myocardial infarction treated medically; deep venous thrombosis treated with enoxaparin; pneumonia or urinary tract infection treated with antibiotics; blood transfusion for anaemia.</i></p>
IIIa	<p>Requiring surgical, endoscopic or radiological intervention, not under general Anaesthetic (GA).</p> <p>Examples: <i>Therapeutic endoscopic therapy (do not include diagnostic procedures); interventional radiology procedures.</i></p>
IIIb	<p>Requiring surgical, endoscopic or radiological intervention, under GA.</p> <p>Examples: <i>Return to theatre for any reason.</i></p>
IVa	<p>Life-threatening complications requiring critical care management with single organ dysfunction, or neurological complications including brain haemorrhage and ischemic stroke (excluding TIA).</p> <p>Examples: <i>Single organ dysfunction requiring critical care management, e.g. pneumonia with ventilator support, renal failure with filtration; SAH; stroke</i></p>
IVb	<p>Life-threatening complications requiring critical care management with multi-organ dysfunction.</p>
V	<p>Death</p>

Definition of Complications

Complication	Definition
Surgical site infection	Purulent drainage from the incision; OR At least two of: pain or tenderness; localised swelling; redness; heat; fever; AND the incision is opened deliberately to manage infection, or the clinician diagnoses a surgical site infection; OR Wound organisms AND pus cells from aspirate/ swab.
Pulmonary complications [31]	Atelectasis OR pneumonia OR pulmonary aspiration OR acute respiratory distress syndrome
Bile leak	Grade A: bile leak which requires little or no change in the patient's management; resolves with conservative management within 1 week. Grade B: bile leak or collection which requires additional diagnostic or interventional procedures, such as ERCP or re-laparoscopy or Grade A bile leak which lasts more than 1 week. Grade C: Bile leak or collection which requires re-laparotomy.
Intra-abdominal abscess/collection	A clinical diagnosis of intra-abdominal collection (fever or abdominal pain or wound infection with dehiscence of any layer below fat/Scarpa's fascia) with operative or radiological evidence of a collection.
Acute pancreatitis [28]	Diagnosed using the revised Atlanta guidelines which state the diagnosis of acute pancreatitis requires two of the following three features: <ul style="list-style-type: none"> Abdominal pain consistent with acute pancreatitis (acute onset of a persistent, severe, epigastric pain often radiating to the back) Serum lipase activity (or amylase activity) at least three times greater than the upper limit of normal Characteristic findings of acute pancreatitis on contrast-enhanced computed tomography.
Common bile duct injury [32-34]	Any injury to the main biliary tree will be classified using the Strasberg Classification System (see figure below): A – leak from cystic duct or small duct in liver bed B – occlusion of an aberrant right hepatic duct C – leak from an aberrant right hepatic duct D – lateral injury to the common hepatic or bile duct (<50% of circumference) E1 – transection or stricture of common hepatic or common bile duct >2cm from the hilum. E2 - transection or stricture of common hepatic duct <2cm from the hilum. E3 – Transection of the common hepatic duct at the level of the bifurcation without loss of contact between left and right hepatic duct. E4 – Transection of the common hepatic duct at the level of the bifurcation with loss of communication between the left and right hepatic duct. E5 – injury of a right segmental duct combined with an E3 or E4 injury.



Strasberg Classification System

American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8th Edition TNM Stage

Category [35]	Definition
T category	
Tis	Carcinoma in-situ
T1a	Limited to the lamina propria
T1b	Invades the muscle layer
T2a	Invades the perimuscular connective tissue on the peritoneal side
T2b	Invades the perimuscular connective tissue on the hepatic side
T3	Perforates the serosa and/or directly invades the liver and/or other adjacent organs or structures (stomach, duodenum, colon, pancreas, omentum, or extrahepatic bile ducts)
T4	Invades the main portal vein or hepatic artery or two or more extrahepatic organs or structures
N category	
N0	No regional metastasis
N1	Metastasis in 1-3 regional lymph nodes
N2	Metastasis in >3 regional lymph nodes
M category	
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

REFERENCES

1. Keus F, de Jong J, Gooszen HG, Laarhoven CJ, Cochrane Hepato-Biliary Group. Laparoscopic versus open cholecystectomy for patients with symptomatic cholelithiasis. Cochrane database of systematic reviews. 1996 Sep 1;2010(1).
2. Lucocq J, Scollay J, Patil P. Elective laparoscopic cholecystectomy: recurrent biliary admissions predispose to difficult cholecystectomy. *Surgical Endoscopy*. 2022 Sep;36(9):6403-9.
3. CholeS Study Group, West Midlands Research Collaborative, Vohra RS, Pasquali S, Kirkham AJ, Marriott P, Johnstone M, Spreadborough P, Alderson D, Griffiths EA, Fenwick S, Elmasry M. Population-based cohort study of outcomes following cholecystectomy for benign gallbladder diseases. *British Journal of Surgery*. 2016 Nov;103(12):1704-15.
4. McGuinness M, Wells C, Gunawardene A, Varghese C. Surgical trainee research, audit, and trials Aotearoa—an introduction into surgical collaborative research for medical students. *New Zealand Medical Student Journal*. 2021 Dec 17(33):39-41.
5. CHOLECOVID Collaborative. Global overview of the management of acute cholecystitis during the COVID-19 pandemic (CHOLECOVID study). *BJS open*. 2022 Jun;6(3):zrac088.
6. Dolan JP, Diggs BS, Sheppard BC, Hunter JG. The national mortality burden and significant factors associated with open and laparoscopic cholecystectomy: 1997–2006. *Journal of Gastrointestinal Surgery*.
7. de'Angelis N, Catena F, Memeo R, Coccolini F, Martínez-Pérez A, Romeo OM, De Simone B, Di Saverio S, Brustia R, Rhaïem R, Piardi T. 2020 WSES guidelines for the detection and management of bile duct injury during cholecystectomy. *World Journal of Emergency Surgery*. 2021 Dec;16(1):1-27.
8. Michael Brunt L, Deziel DJ, Telem DA, Strasberg SM, Aggarwal R, Asbun H, Bonjer J, McDonald M, Alseidi A, Ujiki M, Riall TS. Safe cholecystectomy multi-society practice guideline and state-of-the-art consensus conference on prevention of bile duct injury during cholecystectomy. *Surgical Endoscopy*. 2020 Jul;34:2827-55.
9. Gupta V. ABCD of safe laparoscopic cholecystectomy: imbibing universal culture of safety in cholecystectomy. *Indian Journal of Surgery*. 2019 Apr 1;81:203-4.
10. GlobalSurg – Global Surgery Research [Internet]. [cited 2023 May 5]. Available from: <https://www.globalsurgeryunit.org/clinical-trials-holding-page/global-surg/>
11. THE ASSOCIATION OF UPPER GASTROINTESTINAL SURGEONS OF GREAT BRITAIN AND IRELAND THE PROVISION OF SERVICES FOR UPPER GASTROINTESTINAL SURGERY [Internet]. [cited 2023 May 6]. Available from: <https://www.augis.org/Portals/0/Guidelines/Provision-of-Services-June-2016.pdf?ver=rfKkm8ntBlfH485sM1XZRQ%3d%3d>
12. Overby DW, Apelgren KN, Richardson W, Fanelli R. SAGES guidelines for the clinical application of laparoscopic biliary tract surgery. *Surgical endoscopy*. 2010 Oct;24:2368-86.
13. Bhanu A, Kolia AG, Pinkney T, Hall NJ, Fitzgerald JE. Surgical research collaboratives in the UK. *The Lancet*. 2013 Sep 28;382(9898):1091-2.
14. GlobalSurg Collaborative. Mortality of emergency abdominal surgery in high-, middle- and low-income countries. *Br J Surg* 2016;103:971–88.
15. GlobalSurg Collaborative. Surgical site infection after gastrointestinal surgery in high-income, middle-income, and low-income countries: a prospective, international, multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis* 2018;18:1–10.



16. GlobalSurg Collaborative and National Institute for Health Research Global Health Research Unit on Global Surgery. Global variation in postoperative mortality and complications after cancer surgery: a multicentre, prospective cohort study in 82 countries. *The Lancet*. 2021 Jan 30;397(10272):387-97.
17. United Nations. Human development index [Internet]. Human Development Reports. 2023 [cited 2023 May 7]. Available from: <https://hdr.undp.org/data-center/human-development-index#/indicies/HDI>
18. Harris P, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde NJ. Research electronic data capture (REDCap) – A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform*. 2009;42(2):377-81.
19. COVIDSurg Collaborative. Mortality and pulmonary complications in patients undergoing surgery with perioperative SARS-CoV-2 infection: an international cohort study. *Lancet*. 2020;396(10243):27-38.
20. NIHR Global Research Health Unit on Global Surgery. Routine sterile glove and instrument change at the time of abdominal wound closure to prevent surgical site infection (ChEETAh): a pragmatic, cluster-randomised trial in seven low-income and middle-income countries. *The Lancet*. 2022;400(10365):1767-76.
21. ASA Physical Status Classification System [Internet]. www.asahq.org. Available from: <https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/statement-on-asa-physical-status-classification-system>
22. Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, Mitnitski A. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *Cmaj*. 2005 Aug 30;173(5):489-95.
23. Gallaher JR, Charles A. Acute cholecystitis: a review. *JAMA*. 2022 Mar 8;327(10):965-75.
24. Yokoe M, Hata J, Takada T, Strasberg SM, Asbun HJ, Wakabayashi G, Kozaka K, Endo I, Deziel DJ, Miura F, Okamoto K. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis (with videos). *Journal of Hepato-biliary-pancreatic Sciences*. 2018 Jan;25(1):41-54.
25. Wiles R, Thoeni RF, Barbu ST, Vashist YK, Rafaelsen SR, Dewhurst C, Arvanitakis M, Lahaye M, Soltes M, Perinel J, Roberts SA. Management and follow-up of gallbladder polyps: joint guidelines between the European Society of gastrointestinal and abdominal radiology (ESGAR), European association for endoscopic surgery and other interventional techniques (EAES), International society of digestive surgery–European Federation (EFISDS) and European society of gastrointestinal endoscopy (ESGE). *European radiology*. 2017 Sep;27:3856-66.
26. George J, Baillie J. Biliary and gallbladder dyskinesia. *Current Treatment Options in Gastroenterology*. 2007 Aug;10(4):322-7.
27. Vassiliou MC, Laycock WS. Biliary dyskinesia. *Surgical Clinics of North America*. 2008 Dec 1;88(6):1253-72.
28. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsiotos GG, Vege SS. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013 Jan 1;62(1):102-11.
29. Griffiths EA, Hodson J, Vohra RS, Marriott P, Katbeh T, Zino S, Nassar AH, West Midlands Research Collaborative. Utilisation of an operative difficulty grading scale for laparoscopic cholecystectomy. *Surgical endoscopy*. 2019 Jan 15;33:110-21.
30. Dindo D. The Clavien–Dindo classification of surgical complications. *Treatment of postoperative complications after digestive surgery*. 2014:13-7.
31. Abbott TE, Fowler AJ, Pelosi P, De Abreu MG, Møller AM, Canet J, Creagh-Brown B, Mythen M, Gin T, Lalu MM, Futier E. A systematic review and consensus definitions for standardised end-points in perioperative medicine: pulmonary complications. *British journal of anaesthesia*. 2018 May 1;120(5):1066-79.



32. Strasberg SM, Hertl M, Soper NJ. An analysis of the problem of biliary injury during laparoscopic cholecystectomy. *Journal of the American College of Surgeons*. 1995;180(1):101-25.
33. Mercado MA, Domínguez I. Classification and management of bile duct injuries. *World journal of gastrointestinal surgery*. 2011 Apr 4;3(4):43.
34. Chun K. Recent classifications of the common bile duct injury. *Korean J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2014;18(3):69-72.
35. Sung YN, Song M, Lee JH, Song KB, Hwang DW, Ahn CS, Hwang S, Hong SM. Validation of the 8th edition of the American Joint Committee on Cancer staging system for gallbladder cancer and implications for the follow-up of patients without node dissection. *Cancer Research and Treatment: Official Journal of Korean Cancer Association*. 2020 Apr;52(2):455-68.

