

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI CATANIA**

**DOTTORATO DI RICERCA**

**Biomedicina Traslazionale**

**XXXVI ciclo**

**Direttore Ch.mo Prof. Carlo Vancheri**

**L'UTILIZZO DEL VERDE DI INDOCIANINA NELLA  
PREVENZIONE DEL LEAK ANASTOMOTICO IN  
CHIRURGIA COLO-RETTALE**

**TESI DI DOTTORATO**

**Dott. Nunzio Maria Angelo Rinzivillo**

**Tutor  
Ch.mo Prof. Antonio Biondi**

# **Indice**

## **1. Introduzione**

## **2. Leak Anastomotico**

## **3. Anatomia vascolare colo-rettale**

### 3.1 Anatomia vascolare del colon

### 3.2 anatomia vascolare del retto

### 3.3 Arcate e circoli anastomotici del distretto colo-rettale

3.3.1 Circoli collaterali tra il tripode celiaco e l'arteria mesenterica superiore

3.3.2 Circoli collaterali tra l'arteria mesenterica superiore e l'arteria mesenterica inferiore

3.3.3 Circoli collaterali tra l'arteria mesenterica inferiore e l'arteria iliaca interna

### 3.4 Punti critici dei circoli anastomotici

## **4. Tecnica chirurgica**

4.1 Emicolectomia destra videolaparoscopica;

4.2 Resezione della flessura sinistra videolapaorscopica;

4.3 Emicolectomia sinistra Videolaparoscopica;

4.4 Resezione anteriore del Retto Videolaparoscopica.

## **5. ICG**

## **6. Materiali e Metodi**

## **7. Risultati**

## **8. Discussione e Conclusioni**

## 1. Introduzione

Il tumore del Colon-Retto rappresenta la terza neoplasia per incidenza, e la terza causa di morte per neoplasia nel mondo, senza differenze di sesso, con un tasso di sopravvivenza a cinque anni del 65%<sup>1,2</sup>.

La chirurgia, ancora oggi, gioca un ruolo cruciale nel trattamento del cancro del colon-retto.

Il trattamento chirurgico della patologia colo-rettale, nonostante tutti i progressi tecnologici dell'ultimo ventennio (l'avvento della chirurgia mininvasiva, laparoscopica e robotica) è ancora gravata da un alto tasso di complicanze.

Tra tutte, la complicanza più importante e temibile è il Leak Anastomotico<sup>3</sup> (AL) poiché è in grado di modificare l'outcome del paziente con una significativa riduzione di overall survival e disease-free survival<sup>4</sup> in quanto associato ad un'aumento d'incidenza della recidiva locale di malattia<sup>5</sup>.

L'AL ha un'incidenza, descritta in letteratura, che varia tra il 7 ed il 15% e che aumenta nelle anastomosi del colon distale e del retto<sup>6</sup>. La patogenesi dell'AL non è del tutto chiara<sup>7</sup> e numerosi fattori di rischio (FR) sono stati individuati.

Secondo Kamil et al, i fattori di rischio per l'AL possono essere suddivisi in FR chirurgo dipendente quali la tecnica di confezionamento dell'anastomosi, un buon apporto vascolare dell'anastomosi, tensione e corretto orientamento dei due monconi anastomotici, prolungati tempi operatori, eccessivo sanguinamento intraoperatorio, eccessiva infusione di liquidi post operatoria, inadeguato supporto nutrizionale; e chirurgo indipendente: età e genere del paziente (M>F), comorbidità, l'uso prolungato di corticosteroidi o FANS, malnutrizione, obesità, chemio e/o radioterapia neoadiuvante, stato avanzato di malattia, malattie infiammatorie croniche intestinali<sup>8</sup>. Tra tutti i FR esaminati, la quasi totalità degli autori attribuisce al difetto di vascolarizzazione dell'anastomosi il ruolo centrale per l'AL<sup>9,6</sup>.

L'esigenza di assicurare un'adeguata perfusione, spesso, si scontra con quella della radicalità oncologica, che necessita della legatura all'origine dei vasi sanguigni<sup>10,11</sup>. Da qui, la necessità di validare tecnologie in grado di valutare, in tempo reale, la vascolarizzazione dei monconi intestinali da anastomizzare e l'Angiografia intraoperatoria con l'uso del verde di indocianina (ICG)<sup>12</sup> sembra offrire una strada promettente.

In questa tesi, verranno messi a confronto i dati raccolti in un arco temporale di 3 anni durante i quali è stato condotto uno studio randomizzato a due bracci, il primo costituito da pazienti sottoposti a chirurgia coloretale con l'uso dell'Angiografia intraoperatoria con ICG ed il secondo gruppo costituito da pazienti sottoposti al trattamento chirurgico ma senza valutazione angiografica real time.

## **2. Leak Anastomotico**

La deiscenza anastomotica o leak è la complicanza più temuta nella chirurgia colo-rettale. La sua incidenza varia tra il 7% e il 15%<sup>6</sup> dei pazienti operati e si associa ad una mortalità tra il 6% e il 22%<sup>13</sup>. Queste ultime percentuali non si sono sostanzialmente modificate dopo l'avvento delle anastomosi meccaniche<sup>14</sup>. Le fistole vengono così suddivise: la fistola radiologica, la fistola localizzata e la fistola generalizzata<sup>15</sup>.

Il quadro della fistola radiologica è caratterizzato dalla fuoriuscita del mezzo di contrasto radiologico in corrispondenza dell'anastomosi chirurgica in un paziente altrimenti asintomatico; rappresenta il quadro di minore gravità e nella maggior parte dei casi non diventa di interesse chirurgico ma necessita solo di attenta sorveglianza<sup>16</sup>.

La fistola localizzata si identifica con una raccolta che può evolvere verso un ascesso, limitato in estensione all'area intorno all'anastomosi; tale complicanza viene generalmente trattata con il posizionamento di un drenaggio Eco-TC guidato, più raramente con un intervento chirurgico laparotomico o laparoscopico.

La fistola generalizzata infine corrisponde ad un quadro di peritonite associato alla fuoriuscita di materiale fecale; rappresenta il quadro clinico più grave e necessita sempre di un reintervento chirurgico<sup>16,17</sup>.

Secondo la letteratura, la prevalenza delle deiscenze clinicamente manifeste si aggira intorno al 3-6%<sup>16</sup>.

Altri fattori incidono sull'ampio spettro d'incidenza riferito in letteratura: la sede del tumore, lo stadio dello stesso, il timing dell'intervento (urgenza-quadro occlusivo-elezione), comorbidità del paziente.

Tra questi ultimi ricordiamo che una neoplasia insorta nel contesto di una malattia diverticolare predispone ad un aumentato rischio di deiscenza<sup>18</sup>.

Nonostante la chirurgia coloretale sia ormai estesamente codificata, molteplici sono gli studi anche recenti che cercano di evidenziare i fattori di rischio che predispongono alla sua complicità più temuta: la fistola anastomotica.

La sede distale della anastomosi è fattore di rischio noto per la deiscenza: è sei volte più alto per le anastomosi colo-rettali situate a meno di 5-7 cm dalla rima anale<sup>16,19</sup>.

Notoriamente il rischio di fistola è aumentato per gli interventi eseguiti in regime d'urgenza rispetto a quelli eseguiti in elezione.

Infine una neoplasia in stadio avanzato ha un rischio maggiore di fistolizzare<sup>20</sup>. Quanto detto per la sede e la modalità di presentazione delle neoplasie può essere esteso a qualsiasi patologia del tratto colo-rettale che necessiti di un intervento resettivo e di un'anastomosi.

Lo sviluppo di una deiscenza dell'anastomosi dopo chirurgia colo-rettale rappresenta una complicità molto grave dal momento che può esitare in uno stato settico, nella necessità di un ulteriore intervento chirurgico con eventuale stomia definitiva<sup>21,22</sup> fino al decesso del paziente.

Inoltre la fistola predispone ad una aumentata mortalità non solo nell'immediato postoperatorio ma anche ad un aumentato rischio di ripresa locale e a distanza influenzando pertanto anche la sopravvivenza globale nei malati operati per patologia neoplastica<sup>23,24,25</sup>.

Numerosi studi hanno preso in considerazione una serie di potenziali fattori di rischio per la deiscenza anastomotica; questi sono rappresentati da: aterosclerosi, età avanzata, storia di fumo, obesità (Body Mass Index - BMI > 30)<sup>26</sup>, sesso maschile, rapida e marcata perdita di peso (almeno 10% del peso corporeo in sei mesi), malnutrizione, terapia cronica con steroidi, pregressa radio-chemio terapia, American Society of Anesthesiologists (ASA) Status > 2, anamnesi patologica positiva per patologie cardiovascolari, sutura meccanica o manuale, posizionamento di un drenaggio a scopo profilattico, insufficienza renale cronica (creatininemia e uremia elevate), diabete mellito, deficit nutrizionali, leucocitosi (WC > 10000/mm<sup>3</sup>), fattore operatore (esperienza, elezione o emergenza), durata dell'intervento chirurgico, tensione tra i monconi anastomotici, non corretto orientamento dell'anastomosi, complicanze settiche intraoperatorie, necessità di trasfusioni ematiche e quota eventualmente trasfusa, eccessiva fluidoterapia post operatoria, inadeguato supporto nutrizionale<sup>8,27,28,29</sup>.

Un'analisi condotta da Alves et al. ha dimostrato come la contemporanea presenza di due o di tre dei precedenti fattori aumenta il rischio di deiscenza di un'anastomosi a livello rettale rispettivamente al 38% e al 50%; viene quindi consigliata l'esecuzione di una ileostomia di protezione temporanea in tutti quei pazienti che presentano due o più fattori di rischio<sup>29</sup>.

Feng et al. hanno avvalorato la stretta correlazione tra deiscenza dell'anastomosi e assenza di ileostomia di protezione, sede dell'anastomosi a meno di 7 cm dalla rima anale e tumore in stadio avanzato di diametro superiore a 5 cm<sup>30</sup>.

Medesimi risultati emergono dallo studio di Warschkow et al. i quali hanno dimostrato nelle anastomosi a sede rettale il ruolo statisticamente importante svolto dalla radioterapia neoadiuvante e dalle perdite intraoperatorie di sangue<sup>31</sup>. Anche lo studio condotto da Jestin et al. conferma come principali fattori di rischio la sede bassa dell'anastomosi, la radioterapia preoperatoria e le eventuali complicanze insorte durante l'intervento chirurgico<sup>32</sup>.

Mai statisticamente significativo il ruolo svolto da fattori quali ASA Status, indice di massa corporea (BMI) elevato, diabete ed età.

Altri studi come quello di Buchs et al. hanno identificato 3 fattori di rischio: uno paziente correlato-(ASA score), uno tumore correlato-sede terminale, uno correlato alla chirurgia-tempo operatorio<sup>33</sup>.

Ulteriore conferma arriva dallo studio di Boccola et al<sup>25</sup>. In 1576 casi esaminati i fattori di rischio indipendenti sono risultati: la sede distale del tumore, stadio avanzato dello stesso e la necessità di trasfusione nel periodo peri e postoperatoria. Il fattore di rischio che ritorna in tutti gli studi come statisticamente rilevante è rappresentato dal retto quale sede dell'anastomosi<sup>21,25,33,34</sup>; più è bassa l'anastomosi e maggiore è il rischio di deiscenza anastomotica. Questo dato è da ricondurre in primo luogo a fattori di ordine anatomico: il retto ha una vascolarizzazione incostante a livello della sua porzione media a causa della variabile presenza delle arterie rettali medie; inoltre il retto nel suo terzo inferiore e in buona parte del terzo medio si presenta privo di rivestimento sieroso (retto extraperitoneale).

La maggiore incidenza di fistole a livello delle anastomosi rettali va anche ricondotta alla radioterapia neoadiuvante cui vengono sottoposti molti pazienti con patologia tumorale del retto; quest'ultimo fattore è meno definito nella sua

importanza statistica dal momento che ci sono studi che dimostrano il contrario<sup>35</sup>.

L'anastomosi chirurgica è un sito che risulta contemporaneamente caratterizzato da un quadro di aumentata richiesta di ossigeno e di diminuito apporto ematico; l'apporto ematico, infatti, si trova ad essere compromesso dal danno chirurgico a livello dei piccoli vasi, molti dei quali risultano trombizzati, e dalla compressione degli stessi da parte delle suture e a causa della mobilizzazione dei segmenti intestinali. L'aumentata richiesta di ossigeno deriva dal fatto che l'intervento chirurgico rappresenta un avvenimento stressante in grado di attivare una complessa cascata di eventi quali la degranolazione piastrinica, il rilascio di fattori del complemento, di chinine e di fattori chemiotattici a loro volta responsabili della migrazione nel sito dell'anastomosi di neutrofili, linfociti, macrofagi e fibroblasti.

A livello dei monconi anastomotici si crea quindi un quadro di elevata attività metabolica e di ingente richiesta di ossigeno associati ad un minore apporto ematico conseguente alle manovre chirurgiche<sup>28,36</sup>.

### **3. Anatomia Vascolare colo-rettale**

Il distretto splancnico è irrorato da tre grossi vasi: il tripode celiaco, l'arteria mesenterica superiore e l'arteria mesenterica inferiore<sup>37</sup>.

Notevole importanza rivestono per il chirurgo le arcate anastomotiche che sono presenti tra questi tre sistemi. La distribuzione delle arterie principali del grosso intestino è molto variabile tanto che l'ordine vascolare cosiddetto normale si riscontra in non più del 50% dei casi<sup>38</sup>.

Lo sviluppo embriologico delle arterie mesenteriche avviene a partire dai segmenti arteriosi ventrali primitivi dell'aorta la quale a sua volta si forma alla terza settimana di sviluppo embriologico dalla migrazione di due filoni di cellule dal mesenchima endocardico; tali cellule si vanno a disporre caudalmente lungo il solco neurale e danno luogo all'aorta dorsale. Con il progredire dello sviluppo tutti i segmenti arteriosi ventrali dell'aorta scompaiono ad eccezione di tre che rappresentano i precursori dei tre vasi principali del distretto splancnico; nello specifico il decimo segmento arterioso darà luogo al tronco celiaco, il tredicesimo segmento arterioso darà luogo all'arteria mesenterica superiore ed il ventunesimo o il ventiduesimo segmento, all'arteria mesenterica inferiore.

La vascolarizzazione della parete del viscere è sostenuta dalle cosiddette arterie terminali che possono presentarsi sotto forma di branche lunghe o branche corte: le prime sono i vasi retti propriamente detti che, giunti a contatto con il viscere, si dividono in due rami che decorrono nella sierosa del colon e lo circondano; le branche corte dei vasi retti, detti anche vasi brevi, penetrano più profondamente nello spessore della parete viscerale<sup>38</sup>.

#### **3.1 Anatomia vascolare del Colon**

La vascolarizzazione del Colon è fornita dai rami dell'arteria mesenterica superiore e dell'arteria mesenterica inferiore. L'arteria mesenterica superiore vascolarizza la maggior parte dell'intestino: i primi tre segmenti del duodeno, tutto il digiuno e l'ileo, il colon ascendente e la metà destra del colon trasverso<sup>36</sup>. Origina dall'aorta 1,5 - 2 cm al di sotto del tronco celiaco; solo nell'1% della popolazione si riscontra una fusione tra origine dell'arteria mesenterica superiore e tronco celiaco, il cosiddetto tronco celiaco-mesenterico<sup>39</sup>. Decorre posteriormente alla testa del pancreas ed a questo livello emette le arterie

pancreaticoduodenali inferiore, anteriore e posteriore, incrocia poi la porzione orizzontale del duodeno andando a formare il cosiddetto “compasso aorto-mesenterico” quindi penetra nella radice del mesentere e decorre verso il basso fino a raggiungere la fossa iliaca destra dove da origine ad uno dei suoi rami collaterali più importanti, l’arteria ileo-cieco-colica. Nel suo decorso mesenterico l’arteria incrocia la vena cava inferiore, l’uretere destro ed il muscolo grande psoas. Lungo tutto il suo tragitto l’arteria mesenterica superiore è accompagnata dall’omonima vena che è situata medialmente all’arteria ed è circondata dal plesso nervoso mesenterico<sup>40</sup>. I rami collaterali dell’arteria mesenterica superiore sono: arteria pancreaticoduodenale inferiore, i rami digiunali e ileali o arterie intestinali, l’arteria ileo-ceco-colica, l’arteria colica di destra e l’arteria colica media.

L’arteria pancreaticoduodenale inferiore si divide in un ramo anteriore e uno posteriore i quali si anastomizzano con gli omonimi rami superiori provenienti dall’arteria gastroduodenale; le arterie intestinali sono in numero di 15 - 20, nascono dal lato sinistro convesso dell’arteria mesenterica superiore e dopo aver decorso per un certo tratto fra le due pagine del mesentere si dividono in un ramo superiore e inferiore che danno luogo ad una serie di arcate dall’ultima della quali nascono le arterie rette che si distribuiscono alla parete delle anse intestinali<sup>40</sup>.

Nello specifico i rami dell’arteria mesenterica superiore destinati alla vascolarizzazione del colon sono: arteria colica media, arteria colica destra e arteria ileo-ceco-colica (terminazione dell’arteria mesenterica superiore in fossa iliaca destra). Di queste arterie quella costantemente presente è l’arteria ileocolica; le arterie colica destra e colica media possono essere assenti con maggiore frequenza<sup>41</sup>.

L’arteria colica media, che rappresenta il primo ramo dell’arteria mesenterica superiore e che è a sua volta suddivisa in un ramo destro e uno sinistro, presenta frequenti variazioni anatomiche che vanno dalla completa assenza del vaso (riscontrabile nel 25% della popolazione), alla presenza di un’arteria colica media accessoria (10%) fino al riscontro più raro di una doppia arteria colica media<sup>42,43</sup>.

Origina dalla concavità dell’arteria mesenterica superiore, subito sotto il

pancreas, e decorre tra i due foglietti del mesocolon trasverso dirigendosi in avanti e verso destra ed in questo contesto si divide nei suoi due rami terminali: destro e sinistro<sup>40</sup>. Vascolarizza prevalentemente il colon trasverso. In una minoranza di soggetti l'arteria colica media provvede alla vascolarizzazione della flessura splenica che risulta invece sostenuta nel 89% della popolazione dall'arteria colica sinistra<sup>41</sup>.

L'arteria colica destra si divide in due rami, ascendente e discendente, che si anastomizzano rispettivamente all'arteria ileocolica e al ramo destro dell'arteria colica media. Il territorio di distribuzione comprende il colon ascendente e la flessura destra. L'origine dell'arteria colica destra è variabile: nel 40% dei soggetti origina dall'arteria mesenterica superiore, nel 30% dall'arteria colica media, nel 12% dall'arteria ileocolica e nel 20% della popolazione risulta essere assente<sup>43</sup>.

L'arteria colica di destra, durante il suo decorso, incrocia i vasi genitali e l'uretere destro.

L'arteria ileo-cieco-colica, termina dividendosi in un ramo superiore ed un ramo inferiore: il primo si anastomizza con l'arteria colica di destra; il secondo con la terminazione dell'arteria mesenterica superiore.

Irrora l'ileo distale, il cieco, l'appendice vermiforme e parte del colon ascendente, attraverso rami ileali, ciecali, l'arteria appendicolare ed i rami colici.

L'arteria ileo-cieco-colica, decorre in basso e lateralmente alla linea mediana contraendo rapporti con l'uretere destro, i vasi gonadici e il muscolo psoas.

L'arteria mesenterica inferiore provvede alla vascolarizzazione della metà distale del colon trasverso, del colon discendente, del sigma e del retto prossimale<sup>37</sup>, nonostante ciò ha un calibro inferiore rispetto alla omonima superiore, circa la metà.

L'arteria mesenterica inferiore origina dalla superficie anteriore dell'aorta, in prossimità del margine sinistro di questa, circa 6-7cm caudalmente l'origine della superiore e circa 4cm cranialmente la biforcazione aortica<sup>41</sup>.

Subito dopo l'origine, la mesenterica inferiore, decorre per 1-2cm adesa all'aorta, successivamente entra nel contesto del meso-sigma dirigendosi in

basso e lateralmente fino a raggiungere la piccola pelvi dove termina con l'arteria rettale superiore.

Di fondamentale importanza sono i rapporti che questo vaso contrae con l'uretere ed i vasi gonadici di sinistra che devono essere, durante la procedura chirurgica, sempre individuati prima di procedere alla legatura del vaso<sup>44</sup>.

Sono rami collaterali dell'arteria mesenterica inferiore l'arteria colica sinistra e le arterie sigmoidee.

L'arteria colica di sinistra si divide in un ramo ascendente ed un ramo discendente.

Il ramo ascendente, dopo essere passato al davanti del polo superiore del rene di sinistra, entra nel mesocolon trasverso dove si anastomizza con il ramo sinistro dell'arteria colica media fornendo la vascolarizzazione, nell'89% della popolazione, alla flessura splenica del colon<sup>41</sup>. Il ramo discendente, invece, si anastomizza con la prima arteria sigmoidea. Riassumendo, l'arteria colica sinistra, fornisce la vascolarizzazione alla porzione distale del colon trasverso, alla flessura colica sinistra e al colon discendente prossimale.

Le arterie sigmoidee si presentano in numero variabile da 2 a 9. Decorrono nel contesto del mesosigma dirigendosi in basso e lateralmente a sinistra incrociando l'uretere ed i vasi gonadici e formando arcate anastomotiche tra loro e, superiormente con l'arteria colica sinistra, inferiormente con l'arteria rettale superiore<sup>43</sup>.

Il drenaggio venoso del colon è svolto da una rete venosa che segue il decorso di quella arteriosa. Il sangue refluo dal colon destro e dalla maggior parte del trasverso è tributario della vena mesenterica superiore, collocata lateralmente a destra rispetto all'omonima arteria, che confluisce con la vena splenica superiore a costituire la vena porta.

È importante ricordare che, nel 60% dei casi, la vena colica media si unisce alla gastroepiploica destra ed alla pancreatico duodenale anteriore superiore formando un tronco venoso molto corto (di Henle) che sbocca nella vena mesenterica superiore in un punto non facilmente individuabile in quanto circondato da tessuto cellulo-adiposo denso, al di sotto della radice del mesocolon trasverso, verso il margine del mesentere in stretta prossimità

dell'incisura pancreatica. Il tronco di Henle costituisce un importante sistema di comunicazione vascolare venosa tra l'Upper GI ed il Lower GI e va preservato durante le manovre chirurgiche.

I rami venosi che drenano il colon sinistro, il sigma e la porzione distale del colon trasverso, confluiscono nella vena mesenterica inferiore, collocata lateralmente a sinistra dell'arteria omonima, che si inoscula nella vena splenica.

### **3.2 Anatomia vascolare del retto**

La vascolarizzazione del retto è sostenuta da tre arterie: l'arteria rettale o emorroidaria superiore, media ed inferiore.

L'arteria rettale superiore è il ramo terminale dell'arteria mesenterica inferiore e vascolarizza la porzione intraperitoneale del retto. Come ramo terminale della mesenterica inferiore, prosegue il suo decorso verso il basso, incrocia i vasi iliaci comuni di sinistra, penetra nel mesocolon ileopelvico e raggiunge la superficie posteriore del terzo superiore del retto dividendosi, a questo punto, in un ramo destro ed un ramo sinistro. Il ramo destro, di calibro maggiore, è deputato alla vascolarizzazione delle pareti posteriore e laterali del retto. Il ramo sinistro è responsabile della vascolarizzazione della parete anteriore del retto<sup>41</sup>.

Le arterie rettali medie derivano dal tronco anteriore delle arterie ipogastriche che a sua volta nascono dalle arterie iliache interne. In parte della popolazione questi vasi originano invece dalle pudende interne.

Le arterie rettali medie, generalmente, decorrono nel mesoretto e giunte in prossimità de viscere si anastomizzano con i rami di divisione delle rettali superiore ed inferiore. Oltre che per il retto, queste arterie forniscono rami per la prostata e le vescichette seminali nell'uomo, per la vagina nella donna<sup>42</sup>.

In realtà questi vasi hanno disposizione e presenza variabili infatti posso essere completamente assenti o presenti solo da un lato ed inoltre possono essere singole, doppie o triple<sup>39,44</sup>.

Questo è di fondamentale importanza nella pratica clinica, difatti molti studi hanno messo in evidenza come ci sia nelle anastomosi a carico del retto medio un elevata incidenza di leak e per questo motivo alcuni autori consigliano di

confezionare un'ileostomia di protezione<sup>27,29</sup>.

Le arterie rettali inferiori originano dall'arteria pudenda interna, ramo di divisione dell'arteria iliaca interna e forniscono la vascolarizzazione al terzo inferiore del retto specialmente nella sua porzione anteriore, questo è il motivo dell'esistenza di un'area di deficit vascolare a livello della porzione dorso-caudale del retto. Queste arterie, in numero di due per lato, decorrono nel tessuto adiposo della fossa ischio-rettale dopo di che si ramificano a vascolarizzare la porzione perineale del retto, la cute della regione anale ed il muscolo sfintere esterno; infine forniscono arcate anastomotiche con le omonime arterie controlaterali, con le rettali medie e con le superiori.

Il drenaggio venoso del retto è realizzato, nei due terzi superiori, dalle vene emorroidarie superiori, tributarie del sistema portale attraverso la vena mesenterica inferiore. Il drenaggio venoso del terzo distale del retto è affidato alle vene emorroidarie medie ed inferiori, tributarie del sistema cavale attraverso le vene iliache interne, costituendo a questo livello un importante shunt porto-cavale che ha notevole rilevanza clinica.

### **3.3 Arcate e circoli anastomotici del distretto colo-rettale**

I vari distretti del circolo splanchnico sono collegati fra di loro da circoli anastomotici che costituiscono un meccanismo di compenso in condizioni di ischemia<sup>37</sup>. Questi circoli collaterali entrano in funzione quando i tronchi arteriosi principali diventano criticamente stenotici a causa di fenomeni aterosclerotici, trombo-embolici o dopo legatura chirurgica<sup>45</sup>. Il corretto sviluppo di questi circoli dipende molto dalla rapidità di insorgenza dell'evento ischemico: quando questa è lenta i circoli si sviluppano correttamente supplendo l'apporto vascolare; se invece l'occlusione è da ascrivere ad un evento acuto, come un embolo, il circolo non ha il tempo di supplire al deficit vascolare instaurandosi un quadro di ischemia acuta.

Grazie alla presenza di questi circoli collaterali, per avere alterazioni ischemiche della parete intestinale, occorre che almeno due o tre delle principali arterie splanchniche risultino completamente compromesse<sup>46</sup>. Tuttavia va precisato che, il regime circolatorio di questi circoli è lento quindi sufficiente in condizioni

basali ma non abbastanza sufficiente o insufficiente in condizioni di maggiore richiesta, come avviene ad esempio nel periodo post-prandiale<sup>37</sup>.

### **3.3.1 Circoli collaterali tra il tripode celiaco e l'arteria mesenterica superiore**

Questi sono circoli non clinicamente rilevanti in condizioni fisiologiche, essi sono:

- Arco di Buhler: anastomosi diretta tra il tronco celiaco e l'arteria mesenterica superiore. Presente nel 2% della popolazione, si forma per la mancata involuzione dei vasi intestinali primitivi;
- Arcata di Barkow: origina dall'anastomosi delle arterie epiploiche di destra e di sinistra, derivanti a loro volta dalle arterie gastroepiploiche;
- Arcata di Rio Branco: deriva dall'unione delle arcate anteriori e posteriori delle pancreaticoduodenali.

### **3.3.2 Circoli collaterali tra l'arteria mesenterica superiore e l'arteria mesenterica inferiore**

- Arcata di Drummond: rappresenta un collegamento tra le due arterie mesenteriche ed è costituita dai rami provenienti dall'arteria ileo-ceco-colica, della colica di destra, media, sinistra e dalle sigmoidee<sup>47</sup>. Da quest'arcata originano i vasi retti destinati alla parete intestinale. L'arcata marginale di Drummond è meglio sviluppata lungo l'inserzione mesenteriale del colon sinistro mentre, in una percentuale che varia tra il 25 ed il 75% della popolazione, è incostante o scarsamente rappresentata a destra<sup>41</sup>. Il calibro dei vasi che costituisce quest'arcata si mantiene minimo fino a che insorge una severa ostruzione a livello di una delle due mesenteriche;
- Arcata di Riolano: spesso viene confusa con l'arcata marginale, questa invece realizza l'unione tra l'arteria colica media ed il ramo ascendente dell'arteria colica sinistra, ponendosi in un'area anatomica che non ha un supporto vascolare diretto da parte di arterie maggiori<sup>41,48</sup>. L'arcata di Riolano è ben rappresentata

solo nel 7 – 10% della popolazione<sup>42</sup>.

- Arteria di Moskowitz: è un'arteria che connette il segmento prossimale dell'arteria colica media ed il ramo ascendente dell'arteria colica sinistra<sup>49</sup>.

### **3.3.3 Circoli collaterali tra l'arteria mesenterica inferiore e l'arteria iliaca interna**

- Le più importanti connessioni tra questi vasi si realizzano grazie all'anastomosi tra l'arteria rettale superiore e le arterie rettali medie ed inferiori. Un contributo minore è rappresentato dalle arterie sacrali medie che originano dall'aorta e si anastomizzano con le arterie rettali superiori e medie<sup>41</sup>.

### **3.4 Punti critici dei circoli anastomotici**

Nonostante le numerose arcate anastomotiche appena descritte, il colon ed il retto rappresentano i tratti dell'apparato gastrointestinale a minore supporto vascolare inoltre, l'attività peristaltica, incrementando la pressione endoluminale, riduce, per effetto compressivo sui vasi, ulteriormente l'apporto vascolare<sup>41</sup>.

Le regioni del colon-retto maggiormente vulnerabili all'insulto ischemico sono tre:

- Punto di Griffiths: localizzato a livello della flessura splenica, tra l'arteria colica sinistra e l'arcata vascolare del colon trasverso. A questo livello si ha l'interruzione dell'arcata di Riolano, motivo per il quale quando possibile si evita di confezionare anastomosi a questo livello per il rischio di uno scarso apporto vascolare<sup>50</sup>.
- Punto di Sudeck: situato in corrispondenza della giunzione retto-sigma. In quest'area si crea un punto di passaggio tra vascolarizzazione dell'arteria mesenterica inferiore e arteria rettale superiore, anastomizzate tra loro dall'arteria rettale o emorroidaria ima che tuttavia non è sempre presente costituendo un punto critico di vulnerabilità vascolare che viene reso ancora più deficitario dall'incostante presenza delle arterie rettali medie;

- Punto o segmento critico di Reiner: segmento critico dell'arteria mesenterica superiore, compreso tra un punto situato a monte dell'origine dell'arteria colica media ed un punto a valle dell'arteria ileo-ceco-colica. L'ostruzione di tale tratto comporta generalmente un infarto intestinale mentre un'ostruzione che si realizza a monte o a valle di questo segmento può essere supplita dai circoli collaterali e generalmente non esita in lesioni ischemiche<sup>37</sup>.

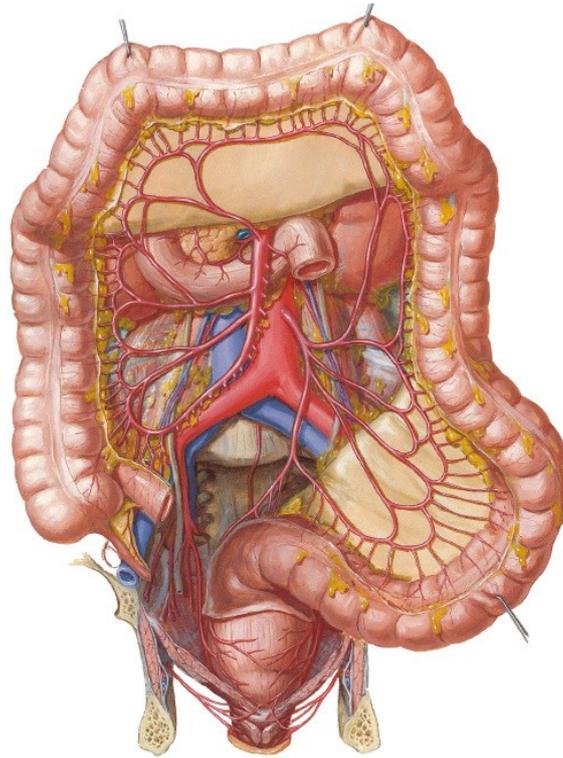


Fig.1: Anatomia vascolare del colon.

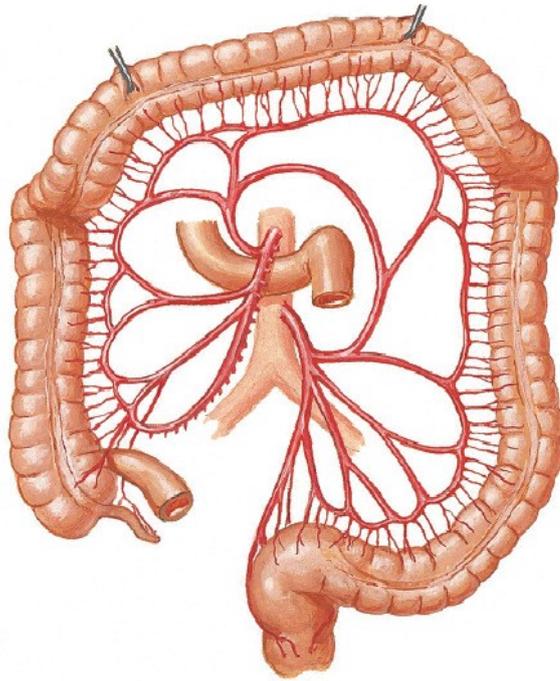


Fig.2: Vascolarizzazione arteriosa del colon.

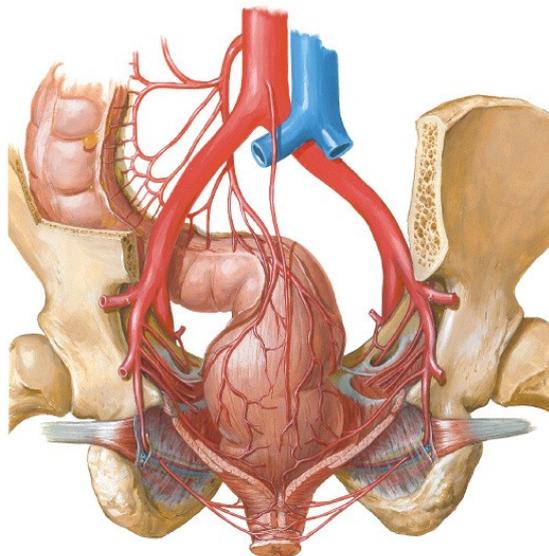


Fig.3: Anatomia vascolare del Retto.

#### 4. Tecnica Chirurgica

Nel 1982 Heald codifica la Total Mesorectal Escission, una tecnica chirurgica che prevedeva l'asportazione en-bloc del viscere e del tessuto adiposo linfovascolare peri-rettale, il mesoretto, che condivide con il retto la stessa origine embriologica e nel quale sono contenuti i linfonodi periviscerali<sup>51</sup>. Nonostante all'epoca ci fosse un acceso dibattito, oggi è acclarato come la TME abbia portato ad una riduzione dell'incidenza di recidiva locale fino al 12% ed un incremento, fino all'80% della sopravvivenza a 5 anni, così nasceva la moderna chirurgia oncologica colo-rettale<sup>52,53</sup>.

In relazione allo sviluppo embriologico, da un punto di vista chirurgico differenziamo un colon destro, costituito dal colon destro propriamente detto e dai 2/3 del trasverso, assieme ai rispettivi mesi ed un colon sinistro che comprende il 1/3 distale del colon trasverso, il colon sinistro propriamente detto ed il sigma fino alla giunzione rettosigmoidea ed i rispettivi mesi.

In considerazione di ciò Hoemberger nel 2009 dimostra come la Complete Mesocolic Escission (CME) associata alla Central Vascular Ligation (CVL) si associa ad un incremento del 15% della sopravvivenza a 5 anni. Un intervento chirurgico più radicale che comporta l'asportazione del colon e del suo meso integro, associato alla legatura all'origine dei vasi sanguigni che ha l'obiettivo, come nella TME, di rimuovere non solo la sede della neoplasia ma anche tutte le potenziali vie di diffusione metastatica<sup>54,55</sup>.

Ancora oggetto di dibattito e non universalmente accettato come standard di riferimento in questa chirurgia è l'emicolectomia destra con CME e linfadenectomia D3. Intervento molto più radicale che associa alla CME classica la linfadenectomia dell'arteria colica media e del suo ramo destro<sup>56,57</sup>. Altro anno fondamentale nella chirurgia colo-rettale è il 1990.

Nel 1990, infatti, Moises Jacobs prima e Dennis Fowler poi eseguivano rispettivamente la prima emicolectomia destra e la prima emicolectomia sinistra videolaparoscopica, dando il via all'era della chirurgia mini-invasiva del colon-retto che nel tempo è divenuta, per gli indubbi vantaggi di visione, radicalità e minore morbilità la tecnica di riferimento. Principio di mini-invasività che trova la sua massima espressione nella chirurgia robotica del colon-retto eseguita con

il Sistema Da Vinci che tuttavia, a causa dei costi ancora troppo elevati, non ha ancora avuto grande diffusione nel nostro paese.

Di seguito sono elencate le descrizioni delle procedure chirurgiche eseguite durante lo studio.

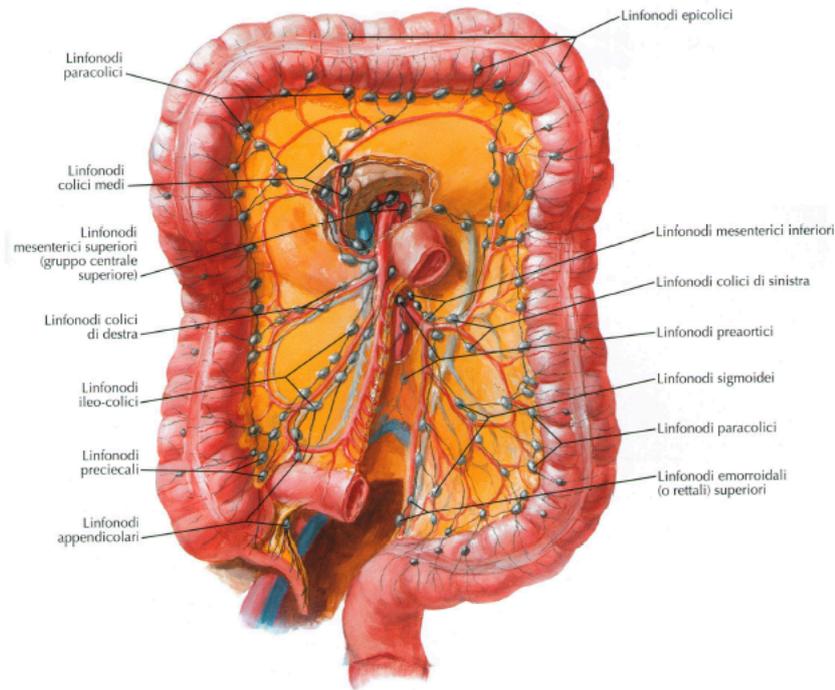


Fig.4: Drenaggio linfatico del colon.

#### 4.1 Emicolectomia Destra Videolaparoscopica

Il paziente viene posizionato in posizione supina con il braccio sinistro lungo il corpo ed il destro a 90° per gli accessi vascolari con il letto operatorio inclinato verso sinistra ed in posizione di anti-Trendelemburg.

Preparato il campo operatorio si procede all'induzione dello pneumoperitoneo con ago di Verres in ipocondrio sinistro in corrispondenza del punto di Palmer. Raggiunti i 12mmHg di pneumoperitoneo si accede in cavità addominale con trocar ottico in sede para-ombelicale sinistra e successivamente si introducono altri 3 trocar, due da 12mm ed uno da 5mm, rispettivamente in ipocondrio sinistro, in sede sovra pubica ed in fossa iliaca sinistra.

Viene condotta, a questo punto, un'accurata esplorazione della cavità peritoneale alla ricerca della neoplasia precedentemente tatuata, di eventuali secondarismi epatici o disseminazione peritoneale della malattia.

Il primo tempo chirurgico prevede l'identificazione della corda ileo-ceco-colica, la sezione del peritoneo, l'identificazione, l'isolamento e la sezione tra clips riassorbibili rispettivamente della vena e dell'arteria ileo-ceco-colica all'origine dai vasi mesenterici superiori. Si passa quindi alla sezione del mesocolon destro alla radice, lungo l'asse della vena mesenterica superiore sul margine avventiziale fino all'emergenza dei vasi colici medi. Viene ricercato l'uretere che viene preservato quindi si ricerca il piano di scollamento tra le fasce di Toldt e Gerota ed una volta individuato se ne procede al distacco con l'iniziale apertura della cosiddetta finestra duodenale e successivo abbassamento del duodeno, avendo cura di rispettare l'integrità del meso, fino ad ottenere la completa mobilizzazione medio-laterale del colon destro.

Il tempo vascolare si conclude isolando e sezionando all'origine i vasi colici medi, tra clips riassorbibili, previa visualizzazione dei vasi gastroepiploici destri e del tronco di Henle.

Si passa allo scollamento colo-epiploico che viene iniziato in corrispondenza del trasverso medio e condotto lateralmente fino alla flessura colica destra ottenendo la mobilizzazione della stessa quindi si procede al distacco del colon dalla doccia parietocolica destra dal basso verso la flessura epatica fino ad ottenere la completa mobilizzazione del viscere.

Per una migliore radicalità oncologica, si seziona la metà destra del grande epiploon che viene asportata en-bloc con il pezzo operatorio.

La vascolarizzazione della zona di sezione del colon e del tenue viene identificata mediante l'angiografia intraoperatoria con ICG, si iniettano 4cc di ICG da un accesso venoso periferico e si procede al videat infrarosso.

Si preparano il colon trasverso e successivamente l'ultima ansa ileale a circa 15cm dalla valvola ileocecale che vengono sezionati con suturatrice meccanica da 60mm.

Il pezzo operatorio così preparato viene estratto da una mini-laparotomia di servizio secondo Pfannestiel protetta con alexis tg.M.

Reindotto lo pneumoperitoneo si ripristina la continuità intestinale mediante anastomosi Latero-Laterale isoperistaltica ileo-colica con suturatrice meccanica da 60mm.

La breccia di servizio per la suturatrice viene suturata in continua a doppio strato con filo autoserrante V-Loc 3/0.

Riperitoneizzazione dei mesi con sutura continua in V-Loc 3/0.

Generalmente per questo tipo di procedura chirurgica non viene posizionato drenaggio.

L'intervento viene concluso con l'estrazione dei trocar sotto visione e la sintesi per piani dell'incisione di Pfannestiel e degli accessi laparoscopici.

#### **4.2 Resezione della Flessura Colica Sinistra Videolaparoscopica**

Il paziente viene posizionato in posizione supina con il braccio destro lungo il corpo ed il sinistro a 90° per gli accessi vascolari con il letto operatorio inclinato verso destra ed in posizione di anti-Trendelemburg.

Preparato il campo operatorio si procede all'induzione dello pneumoperitoneo con ago di Verres in ipocondrio sinistro in corrispondenza del punto di Palmer. Raggiunti i 12mmHg di pneumoperitoneo si accede in cavità addominale con trocar ottico in sede para-ombelicale destra e successivamente si introducono altri tre trocar, due da 5mm ed uno da 12mm, rispettivamente in ipocondrio destro, fossa iliaca destra e fianco sinistro.

Una volta all'interno della cavità peritoneale si passa all'esplorazione per la ricerca della neoformazione precedentemente tatuata, di eventuali secondarismi epatici o disseminazione peritoneale della malattia.

Il primo tempo chirurgico prevede lo scollamento colo-epiploico spinto dal trasverso medio fino all'angolo colico sinistro, quindi si passa ad identificare e successivamente mobilizzare il Traitz e ad identificare la vena mesenterica inferiore all'origine.

Sottesa la tenda vascolare si procede alla preparazione, in direzione medio-laterale del piano di scollamento tra la fascia di Toldt e di Gerota, spinto in alto fino al margine inferiore del pancreas ed in basso fino al piano dell'arteria mesenterica inferiore.

Una volta ottenuto il nostro piano di scollamento, si passa ad individuare l'arteria mesenterica inferiore ed alla linfadenectomia alla sua origine sull'aorta. Contrariamente a quanto avviene nelle resezioni sinistre, l'arteria non viene sezionata all'origine ma vengono isolati selettivamente e sezionati tra clips un ramo arterioso per l'angolo colico sinistro e l'arteria colica sinistra.

Riuniti i piani dell'arteria e della vena mesenterica inferiore, la sezione del mesocolon viene condotta in basso fino alla giunzione Discendente-Sigma.

Ottenuta la mobilizzazione medio-laterale del colon discendente si procede alla sezione della vena mesenterica inferiore all'origine tra clips riassorbibili.

Il tempo vascolare viene concluso con l'isolamento e la sezione dei peduncoli di sinistra dell'arteria e vena colica media e sezione del mesocolon trasverso fino al viscere alla sua inserzione sul pancreas, ottenendo la mobilizzazione colica e l'abbassamento della flessura di sinistra.

Prima di procedere alla sezione del segmento colico se ne verifica la vascolarizzazione mediante l'angiografia intraoperatoria con ICG.

L'ICG, circa 4cc, viene iniettato da un accesso venoso periferico ed il controllo della vascolarizzazione viene effettuato mediante videat infrarosso.

Identificata la perfetta vascolarizzazione si procede alla sezione prossimale del colon Trasverso con suturatrice meccanica da 60mm, ed alla distale in prossimità della giunzione Discendente-Sigma con suturatrice meccanica da 60mm.

La continuità intestinale viene ripristinata mediante anastomosi Latero-Laterale con suturatrice meccanica da 60mm e la breccia di accesso della suturatrice, chiusa con sutura continua in V-loc 3/0 in doppio strato.

Confezionata l'anastomosi, ne viene controllata la corretta vascolarizzazione mediante l'infusione di 4cc di ICG da un accesso venoso periferico e videat infrarosso.

I mesi vengono riperitonealizzati mediante apposizione di colla di fibrina.

Viene posizionamento di drenaggio di adeguato calibro, generalmente 19ch in sede peri anastomotica ed il pezzo operatorio viene estratto attraverso una mini-laparotomia di servizio, protetta un Alexis tg. M, secondo Pfannestiel.

Quindi si procede all'estrazione dei trocar, desufflazione dello pneumoperitoneo e sintesi per strati della laparotomia di servizio e degli accessi laparoscopici.

### **4.3 Eemiclectomia Sinistra Videolaparoscopica**

Il paziente viene posizionato in posizione supina con il braccio destro lungo il corpo ed il sinistro a 90° per gli accessi vascolari con gli arti inferiori divaricati ed il letto operatorio inclinato verso destra ed in posizione di anti-Trendelemburg.

Preparato il campo operatorio si procede all'induzione dello pneumoperitoneo con ago di Verres in ipocondrio sinistro in corrispondenza del punto di Palmer.

Raggiunti i 12mmHg di pneumoperitoneo si accede in cavità addominale con trocar ottico in sede para-ombelicale destra quindi si introducono sotto visione altri tre trocar, uno da 12mm e due da 5mm, rispettivamente in fossa iliaca destra, ipocondrio destro e fianco sinistro.

Una volta all'interno della cavità peritoneale si passa all'esplorazione per la ricerca della neoformazione precedentemente tatuata, di eventuali secondarismi epatici o disseminazione peritoneale della malattia.

Il primo tempo chirurgico prevede lo scollamento colo-epiploico spinto dal trasverso medio fino all'angolo colico sinistro, quindi si passa ad identificare e mobilizzare il Traitz e ad identificare la vena mesenterica inferiore all'origine che viene sezionata tra clips riassorbibili.

Trazionando la vena verso l'alto si identifica il piano di scollamento tra le fasce di Toldt e di Gerota e si procede con la dissezione in direzione medio-laterale, spinta in alto fino al bordo inferiore del pancreas ed in basso fino al piano dell'arteria mesenterica inferiore.

Identificata l'arteria mesenterica inferiore, questa viene isolata e sezionata tra clips riassorbibili all'origine previa identificazione dei vasi spermatici e dell'uretere di sinistra che vengono preservati.

Concluso il tempo vascolare si passa alla sezione della doccia parietocolica sinistra dal basso verso l'alto fino all'angolo colico sinistro così da ottenere la completa mobilizzazione della flessura splenica ed infine alla preparazione del piano sacrale fino alla riflessione peritoneale.

Ottenuta la completa mobilizzazione del viscere si procede ad isolarlo ed a sezionarlo con suturatrice meccanica da 60mm a livello della giunzione retto-sigma.

Il pezzo operatorio viene estratto attraverso una mini-laparotomia di servizio, protetta un Alexis tg. M, secondo Pfannestiel, quindi se ne controlla la vascularizzazione con angiografia intraoperatoria con ICG, 4cc iniettati da un accesso periferico, al fine di identificare la zona idonea alla sezione prossimale del viscere.

Il colon viene sezionato a lama fredda in prossimità della flessura splenica quindi viene introdotta l'incudine della suturatrice meccanica circolare endoluminale nel moncone colico che viene momentaneamente chiuso mediante di borsa di tabacco e riposizionato in addome.

Reindotto lo pneumoperitoneo si ripristina la continuità intestinale confezionando un'anastomosi Terminale meccanica secondo Knight-Griffen mediante suturatrice circolare endoluminale da 29mm.

L'ottimale vascolarizzazione dell'anastomosi viene controllata mediante l'iniezione da un accesso venoso periferico di 4cc di ICG e videat infrarosso.

Si effettua la prova di tenuta idropneumatica dell'anastomosi quindi si procede a ripertoneizzazione dei mesi mediante apposizione di colla di fibrina.

Si posiziona drenaggio di adeguato calibro, generalmente 19ch in sede peri anastomotica quindi si procede all'estrazione dei trocar ed alla sintesi per strati della laparotomia di servizio e degli accessi laparoscopici.

#### **4.4 Resezione Anteriore del Retto Videolaparoscopica**

Il paziente viene posizionato in posizione supina con il braccio destro lungo il corpo ed il sinistro a 90° per gli accessi vascolari con gli arti inferiori divaricati ed il letto operatorio inclinato verso destra ed in posizione di anti-Trendelenburg.

Preparato il campo operatorio si procede all'induzione dello pneumoperitoneo con ago di Verres in ipocondrio sinistro in corrispondenza del punto di Palmer. Raggiunti i 12mmHg di pneumoperitoneo si accede in cavità addominale con trocar ottico in sede para-ombelicale destra e successivamente si introducono altri tre trocar, uno da 12mm e due da 5mm, rispettivamente in fossa iliaca destra, ipocondrio destro e fianco sinistro.

Una volta all'interno della cavità peritoneale si passa all'esplorazione per la ricerca della neoformazione precedentemente tatuata, di eventuali secondarismi epatici o disseminazione peritoneale della malattia.

Il primo tempo chirurgico prevede lo scollamento colo-epiploico spinto dal trasverso medio fino all'angolo colico sinistro, quindi si passa al tempo vascolare.

Identificato il Traitz, si incide il meso fino ad identificare l'origine della vena mesenterica inferiore che viene sezionata tra clips riassorbibili, quindi trazionando la vena verso l'alto si identifica il piano di scollamento tra le fasce di Toldt e di Gerota e si procede con la dissezione in direzione medio-laterale, in alto fino al bordo inferiore del pancreas ed in basso fino al piano dell'arteria mesenterica inferiore.

Identificata l'arteria mesenterica inferiore, questa viene isolata e sezionata tra clips riassorbibili all'origine previa identificazione dei vasi spermatici e dell'uretere di sinistra che vengono preservati.

Raggiunto posteriormente il piano tra Toldt e Gerota fino alla giunzione Retto-Sigma, si procede al distacco del colon dalla doccia parietocolica sinistra dal basso verso l'alto fino ad ottenere la completa mobilizzazione dell'angolo colico sinistro.

Risettato il letto operatorio con il paziente in posizione di Trendelenburg, si passa all'isolamento del Retto superiore dapprima posteriormente e lateralmente avendo cura di lasciare integra la fascia mesorettale quindi anteriormente.

Infine il viscere viene isolato e sezionato a valle della sede di neoplasia mediante suturatrice meccanica da 60mm.

Il pezzo operatorio viene estratto attraverso una mini-laparotomia di servizio, protetta un Alexis tg. M, secondo Pfannestiel, quindi se ne controlla la vascolarizzazione con angiografia intraoperatoria con ICG, 4cc iniettati da un accesso periferico, al fine di identificare la zona idonea alla sezione prossimale del viscere.

Il colon viene sezionato a lama fredda in prossimità della flessura splenica quindi viene introdotta l'incudine della suturatrice meccanica circolare endoluminale nel moncone colico che viene momentaneamente chiuso mediante di borsa di tabacco e riposizionato in addome.

Reindotto lo pneumoperitoneo si ripristina la continuità intestinale confezionando un'anastomosi Terminale meccanica secondo Knight-Griffen mediante suturatrice circolare endoluminale da 29mm.

L'ottimale vascolarizzazione dell'anastomosi viene controllata mediante l'iniezione da un accesso venoso periferico di 4cc di ICG e videat infrarosso.

Si effettua la prova di tenuta idropneumatica dell'anastomosi quindi si procede a riperitoneizzazione dei mesi mediante apposizione di colla di fibrina.

Si posiziona drenaggio di adeguato calibro, generalmente 19ch, nello scavo di Douglas, in sede retro anastomotica quindi si procede alla estrazione dei trocar, desufflazione dello pneumoperitoneo e sintesi per strati della laparotomia di servizio e degli accessi laparoscopici.

## 5. Indocyanine Green

Il verde d'indocianina o ICG è usato in medicina, come colorante vitale, fin dagli anni '50, per valutare l'output cardiaco, lo studio dei vasi retinici, la perfusione tissutale, il drenaggio linfatico e la misurazione della riserva funzionale epatica nelle resezioni epatiche maggiori o nei fegati cirrotici<sup>12</sup>.

L'ICG è una tricarbocianina solubile in acqua che, una volta somministrato in vena, si lega dopo 1-2 secondi alle proteine del plasma con un'emivita plasmatica che varia dai 3 ai 5 minuti, è completamente eliminato dal circolo già dopo 10 minuti, tempo dopo il quale è possibile iniettare un secondo bolo di ICG<sup>58</sup>.

Non fuoriesce dal circolo ematico e non viene metabolizzato ma è rapidamente eliminato dal circolo sanguigno per captazione epatocitaria e successivamente escreto con la bile<sup>59</sup>.

L'ICG ha la proprietà di assorbire la luce infrarossa (IR) con una lunghezza d'onda di circa 800nm dalla quale viene eccitato emettendo una fluorescenza che viene captata da appositi visori.

La dose somministrata per l'utilizzo clinico è di 0,1-0,5 mg/ml/Kg di molto inferiore ai livelli di tossicità<sup>60</sup>.

L'ICG è disponibile in commercio già diluito in acqua distillata per infusioni alla concentrazione di 2,5mg/ml, in fiale da 10ml ovvero da 25mg<sup>61</sup>.

Sono controindicazioni all'uso dell'ICG precedenti reazioni allergiche a mezzo di contrasto iodato, alla somministrazione endovenosa di altri coloranti, l'insufficienza renale, l'insufficienza epatica e la gravidanza.

Non sono stati riportati casi di mortalità attribuiti a ICG e le reazioni avverse sono state segnalate principalmente come allergiche e di natura vasovagale.

Il tasso di reazioni avverse gravi è comunque dello 0,05%.

In casi estremamente rari, l'ICG è stato associato a broncospasmo e arresto cardiaco, ma questi eventi sono stati associati alla somministrazione di dosi molto più elevate (maggiori di 0,5 mg/kg) di quelle tipicamente richieste<sup>62</sup>.

Nell'angiografia intraoperatoria in corso di chirurgia colo-rettale, il colorante viene iniettato nel circolo da un accesso venoso periferico, 4ml corrispondenti a 10mg, quindi il tessuto interessato viene irradiato con una sorgente di luce infrarossa, a lunghezze d'onda comprese tra i 700 ed i 900nm, disposta ad almeno 20cm dal tessuto da irradiare.

L'emissione della fluorescenza, emessa dal colorante eccitato, viene captata da un sistema video fornito di telecamera CCD (dispositivo ad accoppiamento di carica) sensibile agli infrarossi.

Grazie a questo sistema di visione il tessuto irrorato dal colorante eccitato apparirà di colore verde intenso rispetto alla normale colorazione degli altri tessuti circostanti non perfusi, oppure, a seconda del sistema utilizzato il tessuto irrorato diventerà visibile in contrasto con il tessuto non perfuso che invece non sarà visibile al video<sup>63</sup>.

## 6. Materiali e Metodi

Lo studio in oggetto è stato condotto nell'arco temporale che va dal 15/11/2020 al 30/09/2023 presso l'U.O.C. di Chirurgia Generale e d'Urgenza dell'Ospedale San Pietro Fatebenefratelli di Roma diretta dal Dott. Massimiliano Di Paola.

Dall'inizio dello studio sono stati trattati 269 pazienti affetti da patologia neoplastica colo-rettale.

Esclusi i pazienti trattati in urgenza, quelli in cui è stata eseguita una colectomia secondo Hartmann e quelli in cui è stata eseguita una resezione del retto secondo Miles, quelli a cui è stata confezionata una ileostomia di protezione, i pazienti con conclamata allergia al Verde di Indocianina o mezzo di contrasto iodato e i pazienti con insufficienza epatica e/o renale, sono stati arruolati 149 pazienti.

I pazienti sono stati suddivisi in due gruppi secondo lo schema classico dei casi e dei controlli.

La scelta di usare l'ICG è stata del tutto casuale ed i chirurghi operatori ne sono stati informati solo in sala operatoria.

Il primo gruppo, di 20 pazienti, è stato trattato con chirurgia colo-rettale videolaparoscopica e controllo della vascolarizzazione real time con angiografia intraoperatoria con ICG.

L'età media dei pazienti di questo gruppo è di 72,5 anni (49-87), 43 uomini e 32 donne per un totale di 75 pazienti.

Il secondo gruppo, di 74 pazienti, 37 uomini e 37 donne, con un'età media di 69,4 anni (46-90), è stato trattato con la sola chirurgia colo-rettale videolaparoscopica.

	<b>ICG</b>	<b>NON ICG</b>	<b>TOT</b>
<b>PROCEDURE</b>	75	74	149
<b>ETA' MEDIA</b>	72,5 (49-87)	69,4 (46-90)	70,7 (46-90)
<b>UOMINI</b>	43	37	80
<b>DONNE</b>	32	37	69

Tab.1: Caratteristiche del campione.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a stadiazione preoperatoria mediante TC con mezzo di contrasto iodato endovena e nel caso di tumori del retto extraperitoneale con RM della pelvi con mezzo di contrasto paramagnetico endovena.

Tutti i casi clinici sono stati discussi al Board Oncologico multidisciplinare aziendale, in presenza di oncologi, radioterapisti, endoscopisti, radiologi ed ovviamente dei chirurghi.

Come da indicazione collegiale 2 pazienti, con malattia metastatica, sono stati trattati con chemioterapia neoadiuvante e 25, affetto da carcinoma del retto extraperitoneale con invasione della fascia mesorettale, con radio-chemio terapia neoadiuvante. Di questi ultimi, 11 pazienti sono stati trattati con schema radioterapico short course, gli altri secondo lo schema classico di radioterapia long course.

La lesione primitiva aveva una localizzazione colica destra (cieco, colon ascendente e trasverso prossimale) in 58 pazienti, una localizzazione alla flessura splenica in 10 pazienti, una localizzazione colica sinistra (colon discendente, sigma) in 33 pazienti e nel retto in 48 pazienti. (Tab.2).

<b>TUMOR SITE</b>			
	<b>ICG</b>	<b>NON ICG</b>	<b>TOT</b>
<b>CIECO, COLON DESTRO E TRASVERSO PROSSIMALE</b>	25	33	58
<b>FLESSURA COLICA SINISTRA</b>	4	6	10
<b>COLON SINISTRO, SIGMA</b>	20	13	33
<b>RETTO</b>	26	22	48

Tab.2: Localizzazione della lesione primitiva

I pazienti con patologia neoplastica del cieco, del colon destro e del trasverso prossimale sono stati trattati con emicolectomia destra videolaparoscopica, per un totale di 58 procedure ed in 25 di questi casi è stata usata l'angiografia intraoperatoria con ICG.

I 10 pazienti con patologia neoplastica della flessura colica sinistra sono stati trattati con resezione della flessura splenica videolaparoscopica, ed in 4 casi è stata eseguita l'angiografia intraoperatoria con ICG.

I 33 pazienti con neoplasia del colon discendente e del sigma sono stati trattati con emicolectomia sinistra videolaparoscopica, un caso con resezione del sigma e uno, per la localizzazione particolarmente distale della neoplasia mediante resezione anteriore del retto. In 19 casi è stata eseguita l'angiografia intraoperatoria con ICG.

I 48 pazienti con localizzazione primaria rettale sono stati trattati mediante resezione anteriore del retto videolaparoscopica e in 27 casi è stata eseguita l'angiografia real time con ICG.

I 2 pazienti con malattia metastatica, precedentemente citati, sono stati sottoposti oltre alla resezione del tumore primitivo anche a metastasectomia epatica videolaparoscopica (tab.3).

<b>PROCEDURE CHIRURGICHE</b>			
	<b>ICG</b>	<b>NON ICG</b>	<b>TOT</b>
<b>EMICOLECTOMIA DESTRA</b>	25	33	58
<b>RESEZIONE FLESSURA SINISTRA</b>	4	6	10
<b>EMICOLECTOMIA SINISTRA</b>	18	13	31
<b>RESEZIONE DEL SIGMA</b>	1	0	1
<b>RESEZIONE ANTERIORE DEL RETTO</b>	27	22	49

Tab.3: Procedure chirurgiche.

L'angiografia intraoperatoria con ICG è stata eseguita mediante la somministrazione del colorante, 4cc pari a 10mg, da un accesso venoso periferico in due intervalli.

La prima somministrazione (S<sub>1</sub>) dopo la legatura dei vasi mesenterici per stabilire la zona di resezione intestinale e la seconda (S<sub>2</sub>) dopo il confezionamento dell'anastomosi per valutarne la perfusione.

A differenza della maggior parte degli studi condotti sull'utilizzi dell'ICG per il controllo della vascolarizzazione delle anastomosi nella patologia colo-rettale,

si è scelto di eseguire due controlli per avere una valutazione preliminare dei monconi anastomotici ed eventualmente eseguire una nuova resezione sui monconi intestinali prima del confezionamento anastomotico.

La quasi totalità degli studi presenti nella letteratura scientifica infatti si avvale del controllo angiografico con ICG dopo il confezionamento dell'anastomosi e questo comporterebbe in caso di scarsa o assenza di perfusione la resezione del blocco anastomotico ed il suo riconfezionamento che potrebbe favorire ulteriori eventi avversi intraoperatori come sanguinamenti, tensione anastomotica e il non corretto orientamento dei monconi oltre che rappresentare un allungamento dei tempi operatori.

La visione infrarossa è stata ottenuta mediante fonte luminosa e telecamera CCD in HD Carl Storz<sup>®</sup>, in uso presso la nostra U.O.C. (Fig.5).



Fig.5: Fonte di luce infrarossa e telecamere CCD Carl Storz<sup>®</sup>.

Lo scopo dello studio è quello di dimostrare che l'uso dell'angiografia con ICG sia in grado di orientare il decision making dei chirurghi e che possa ridurre l'incidenza del Leak Anastomotico. Allo scopo, i dati ottenuti sono stati analizzati con il Test Chi Quadro con un livello di significatività statistica di 0,05.

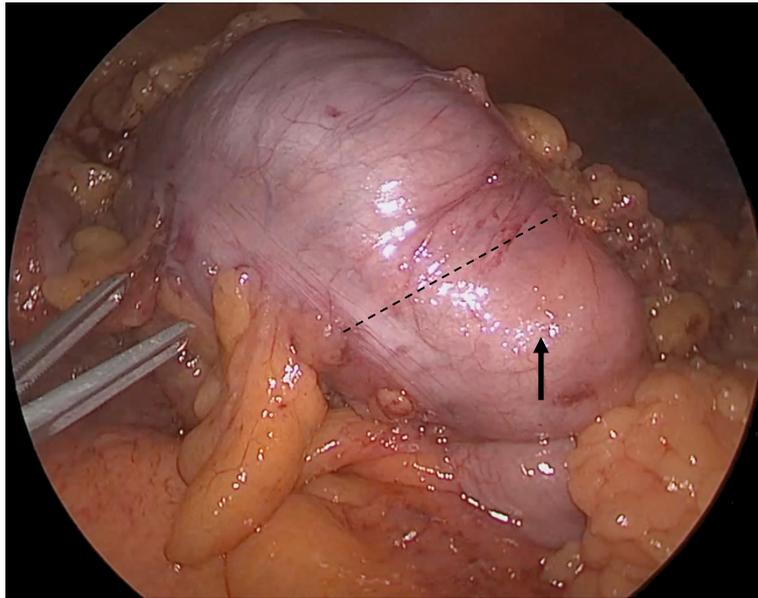


Fig.6: Dettaglio del colon trasverso dopo chiusura e sezione dei vasi, la freccia indica la zona di demarcazione tra area perfusa e non.

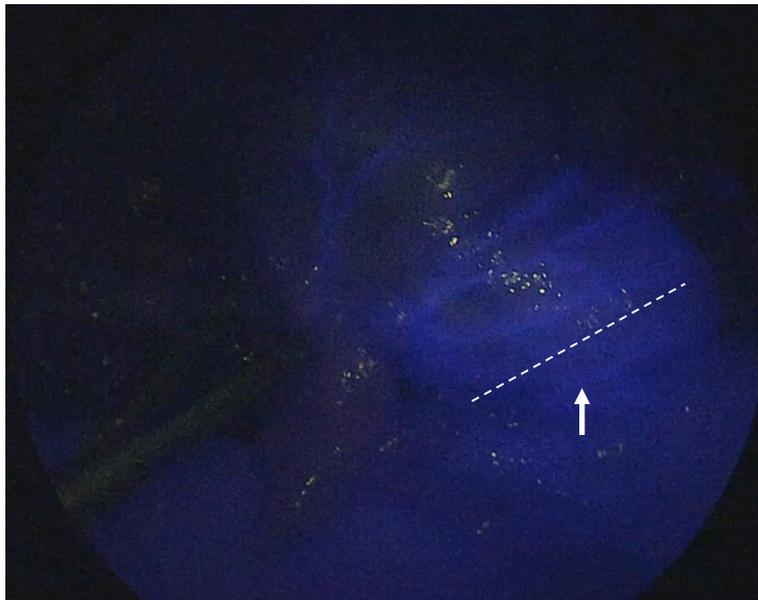


Fig.7: Stessa porzione colica vista durante l'angiografia con ICG, la zona perfusa indicata con la freccia non corrisponde alla precedente.

## 7. Risultati

Nel gruppo di pazienti trattati con ICG il tempo operatorio medio è stato di 227 minuti (150-400). In due casi è stato necessario convertire alla tecnica open.

Durante l'intervento chirurgico è stata necessaria in 6 pazienti una resezione aggiuntiva del moncone colico prossimale dopo controllo angiografico poiché ne ha evidenziato una non corretta vascolarizzazione.

È stata osservata una sola complicanza maggiore del 2° grado secondo Clavien Dindo che ha richiesto un nuovo intervento chirurgico, dovuta al sanguinamento di un vaso mesenterico.

Durante il decorso post operatorio di questi pazienti sono stati osservati due casi di AL.

La dimissione è avvenuta in media 5 giorni dopo l'intervento chirurgico (4-16).

Nel gruppo di pazienti non trattati con ICG il tempo operatorio medio è stato di 206 minuti (120-360).

In 8 casi è stata necessaria la conversione alla tecnica open.

Sono state osservate 4 complicanze maggiore del 2° grado secondo Clavien Dindo che hanno richiesto un nuovo intervento chirurgico.

La dimissione è avvenuta in media 6 giorni dopo l'intervento chirurgico (4-28).

L'AL in questo gruppo di pazienti è stata riscontrata durante la degenza operatoria in 8 casi, 7 di questi sono stati trattati chirurgicamente con il confezionamento di una colostomia.

In un caso l'AL è stata trattata drenando la raccolta perilesionale mediante il posizionamento di un drenaggio tipo "Pig Tail" con metodica TC guidata.

Due pazienti con AL del gruppo non ICG sono deceduti per grave shock settico, mentre un terzo decesso di un paziente di questo gruppo è avvenuto per complicanze respiratorie post-chirurgiche.

La totalità delle deiscenze anastomotiche hanno riguardato le anastomosi coloretali (tab.4).

	ICG	NON ICG	TOT
<b>TEMPO OPERATORIO MEDIO</b>	227 (150-400)	206 (120-360)	221 (120-400)
<b>RESEZIONI AGGIUNTIVE</b>	6	0	6
<b>CONVERSIONE IN OPEN</b>	2	8	10
<b>COMPLICANZE P.O. CLAVIER DINDO &gt;2</b>	1	4	5
<b>ANASTOMOTIC LEAK</b>	2	8	10
<b>REINTERVENTO</b>	3	8	11
<b>DIMISSIONE P.O. DAY MEDIA</b>	5 (4-16)	6 (4-28)	5,7 (4-28)
<b>MORTALITA' P.O.</b>	0	3	3

Tab.4: Risultati.

	NON AL	AL	TOT
<b>ICG</b>	73	2	75
<b>NON ICG</b>	66	8	74
<b>TOT</b>	139	10	149
<b>TEST CHI QUADRO</b>	0,022042537	<b>P&lt;0,05</b>	

Tab. 5: Analisi statistica dei dati sulla deiscenza anastomotica.

	NORMAL	RES. AGG.	TOT
<b>NON ICG</b>	21	0	21
<b>ICG</b>	16	4	20
<b>TOT</b>	37	4	41
<b>TEST CHI QUADRO</b>	0,01165691	<b>P&lt;0,05</b>	

Tab. 6: Analisi statistica dei dati sulle resezioni aggiuntive.

L'analisi dei dati raccolti in questi tre anni mediante l'esecuzione del test Chi Quadro, ha evidenziato una significatività statistica tra l'utilizzo dell'angiografia intraoperatoria real time per la valutazione della vascolarizzazione dell'anastomosi e l'incidenza di AL. Allo stesso modo esiste una significatività statistica nell'orientamento della strategia chirurgica valutata attraverso il numero di resezioni aggiuntive che risultano essere statisticamente significative nel gruppo di pazienti sottoposti al controllo della vascolarizzazione con ICG.

## 8. Discussione e Conclusioni

Ancora oggi, i metodi più usati per la valutazione della perfusione intestinale sono rappresentati dalla semplice osservazione visiva, da parte del chirurgo, del cambiamento di colore del tessuto ischemico rispetto a quello perfuso, dell'osservazione di piccoli sanguinamenti sui bordi dei margini di sezione o della presenza di peristalsi. Elementi assolutamente soggettivi e non misurabili. Inoltre con l'utilizzo delle tecniche mininvasive laparoscopiche o robotiche con una visione indiretta del preparato chirurgico attraverso supporti video, la magnificazione dell'immagine e la distorsione dei colori non consente una agevole individuazione dei difetti di perfusione che nella chirurgia open consento di orientare il chirurgo nel decision making.

In questo scenario, l'avvento dell'Angiografia intraoperatoria con ICG, può rappresentare una svolta in termini di affidabilità e riproducibilità<sup>64</sup>.

Numerosi studi e trial randomizzati sono stati condotti negli ultimi anni per valutare l'efficacia dell'utilizzo dell'Angiografia intraoperatoria con ICG nella prevenzione del Leak Anastomotico.

Nel 2015 venivano pubblicati da Jafari e Wexner i risultati di PILLAR II, studio prospettico multicentrico statunitense che metteva in relazione l'uso di Angiografia intraoperatoria con ICG e l'incidenza di deiscenza anastomotica negli interventi di emicolectomia sinistra e resezione anteriore del retto. L'analisi dei dati ottenuti su 147 pazienti ha messo in evidenza una riduzione dell'incidenza di AL con soli due casi, rispetto ai dati riportati in letteratura. Il dato sorprendente di PILLAR II è che in 9 casi è stato necessario rivedere la sede di transezione colica prossimale dopo l'angiografia con ICG ed addirittura, in un caso è stato necessario procedere alla resezione e confezionamento di una nuova anastomosi poiché l'angiografia con ICG metteva in evidenza un insufficiente apporto vascolare<sup>65</sup>.

Più recentemente, nel 2018, veniva pubblicato lo studio randomizzato multicentrico europeo IntAct, con una popolazione studiata di 880 pazienti sottoposti a chirurgia coloretale per cancro, divisi in due gruppi: con e senza controllo della vascolarizzazione mediante angiografia con ICG. Secondo gli autori l'utilizzo dell'angiografia intraoperatoria con ICG ha permesso una riduzione dell'incidenza di AL dal 12 al 6%<sup>66</sup>.

Sempre nel 2018 veniva pubblicata una metanalisi condotta su quattro studi per un totale di 1174 pazienti per indagare l'associazione tra l'utilizzo di angiografia intraoperatoria con ICG ed il leak anastomotico dopo chirurgia coloretale per cancro secondo cui l'utilizzo di questa metodica è associata ad una riduzione dell'incidenza della deiscenza dell'anastomosi<sup>67</sup>.

Merita una menzione un'analisi retrospettiva condotta su 554 pazienti sottoposti a chirurgia coloretale, divisi in due sottogruppi, uno con ed uno senza angiografia ICG, secondo cui non c'è significatività statistica circa l'incidenza di leak anastomotico tra i due gruppi ma la metodica si è dimostrata efficace nell'orientare il decision making chirurgico<sup>68</sup>.

Nonostante, quindi, i risultati siano promettenti rimangono ancora dei punti da chiarire, infatti, per quanto l'utilizzo dell'Angiografia intraoperatoria con ICG sembrerebbe ridurre l'incidenza di leak anastomotico, non tutti gli autori concordano sull'efficacia della metodica che tra l'altro, non ha valore predittivo in caso di anastomosi ileo-colica nelle resezioni coliche destre<sup>69</sup>.

Negli ultimi anni l'attenzione della ricerca sull'utilizzo dell'ICG in chirurgia coloretale si è orientata sull'analisi quantitativa del reperto angiografico, poiché la valutazione della fluorescenza è comunque un parametro soggettivo e non "misurabile"<sup>70</sup>.

Particolare attenzione è stata posta sul tempo di latenza tra la somministrazione dell'ICG da un accesso venoso periferico ed il raggiungimento del plateau della fluorescenza.

Nello specifico, è stata messo in relazione il tempo di raggiungimento dell'intensità massima di fluorescenza ( $T_{Max}$ ) con il tempo di raggiungimento dell'intensità media ( $T_{1/2Max}$ ), ottenendo un parametro relativo ( $T_R$ ) che sembra avere un elevato valore predittivo dell'incidenza del leak anastomotico<sup>71</sup>. Ciò consentirebbe di modificare il decision-making chirurgico durante il confezionamento dell'anastomosi basandosi su dati oggettivi e misurabili.

Alla luce di queste considerazioni, la vera svolta nell'utilizzo di tale metodica sembrerebbe il passaggio da una valutazione qualitativa ad una quantitativa della fluorescenza.

Purtroppo però, la mancanza di software e devices dedicati di semplice utilizzo, in grado di analizzare real-time la quantità della perfusione vascolare,

rappresentano ad oggi il vero bias nella standardizzazione e riproducibilità della metodica<sup>71</sup>.

Durante lo svolgimento di questo studio, l'angiografia intraoperatoria per la valutazione real-time dei monconi anastomotici ci ha permesso di individuare in 6 casi la presenza di una non ottimale perfusione dell'estremo distale di uno dei monconi da anastomotizzare così da poter effettuare per tempo una resezione aggiuntiva e confezionare un'anastomosi sicura, con un congruo apporto vascolare testimoniato dal successivo secondo controllo con ICG.

Anche in questo studio si sono osservate delle deiscenze anastomotiche nei pazienti trattati con ICG, a testimonianza dell'eterogeneità dell'eziologia dell'AL. La riduzione dell'incidenza di AL, tuttavia, è risultata statisticamente significativa nel gruppo dei pazienti sottoposti a controllo della perfusione intraoperatoria con ICG rispetto a quelli trattati con il metodo tradizionale.

Concludendo si può affermare che sulla scorta dei dati raccolti, l'utilizzo dell'angiografia intraoperatoria con ICG, metodo sicuro, economico e facilmente eseguibile, nonostante ancora non standardizzato, rappresenta un valido aiuto nel decision making chirurgico e dovrebbe essere lo standard in chirurgia coloretale, anche per i chirurghi più esperti che spesso sono riluttanti all'utilizzo delle nuove tecnologie.

## **Bibliografia:**

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(1):7-34. doi:10.3322/caac.21551;
2. 2019\_Numeri\_Cancro-operatori-web.pdf;
3. Paun BC, Cassie S, MacLean AR, Dixon E, Buie WD. Postoperative Complications Following Surgery for Rectal Cancer: *Ann Surg.* 2010;251(5):807-818. doi:10.1097/SLA.0b013e3181dae4ed;
4. Boccola MA, Buettner PG, Rozen WM, et al. Risk Factors and Outcomes for Anastomotic Leakage in Colorectal Surgery: A Single-Institution Analysis of 1576 Patients. *World J Surg.* 2011;35(1):186-195. doi:10.1007/s00268-010-0831-7;
5. Kang CY, Halabi WJ, Chaudhry OO, et al. Risk Factors for Anastomotic Leakage After Anterior Resection for Rectal Cancer. *JAMA Surg.* 2013;148(1):65. doi:10.1001/2013.jamasurg.2;
6. Kingham TP, Pachter HL. Colonic Anastomotic Leak: Risk Factors, Diagnosis, and Treatment. *J Am Coll Surg.* 2009;208(2):269-278. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2008.10.015;
7. Shogan BD, Carlisle EM, Alverdy JC, Umanskiy K. Do We Really Know Why Colorectal Anastomoses Leak? *J Gastrointest Surg.* 2013;17(9):1698-1707. doi:10.1007/s11605-013-2227-0;
8. Kamil S, Tarkowski R et al Safety and Efficacy of Indocyanine Green in Colorectal Cancer Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis of 11,047 Patients. *Cancer.* 2022, 14, 1036;
9. Frasson M, Flor-Lorente B, Ramos Rodríguez JL, et al. Risk Factors for Anastomotic Leak After Colon Resection for Cancer: Multivariate Analysis and Nomogram From a Multicentric, Prospective, National Study With 3193 Patients. *Ann Surg.* 2015;262(2):321-330. doi:10.1097/SLA.0000000000000973;
10. West NP, Hohenberger W, Weber K, Perrakis A, Finan PJ, Quirke P. Complete Mesocolic Excision With Central Vascular Ligation Produces an Oncologically Superior Specimen Compared With Standard Surgery for Carcinoma of the Colon. *J Clin Oncol.* 2010;28(2):272-278. doi:10.1200/JCO.2009.24.1448;

11. Siani LM, Garulli G. Laparoscopic complete mesocolic excision with central vascular ligation in right colon cancer: A comprehensive review. *World J Gastrointest Surg.* 2016;8(2):106. doi:10.4240/wjgs.v8.i2.106;
12. Boni L, David G, Mangano A, et al. Clinical applications of indocyanine green (ICG) enhanced fluorescence in laparoscopic surgery. *Surg Endosc.* 2015;29(7):2046-2055. doi:10.1007/s00464-014-3895-x;
13. Rullier, C. Laurent et al. Risk factors for anastomotic leakage after resection of rectal cancer. *British Journal of Surgery.* 85: 355-358; 1998;
14. V Basilio, B Griffa t al. Le fistole anastomotiche dopo resezioni coliche e rettali per neoplasia. Incidenza e trattamento nella nostra esperienza recente. *Minerva chirurgica.* 61: 373-380;2006;
15. J. Bruce, ZH Krukowski et al. Systematic review of the definition and measurement of anastomotic leak after gastrointestinal surgery. 88: 1157-1168; 2001;
16. NC. Buchs, P. Gervaz et al. Incidence, consequences and risk factors for anastomotic dehiscence after colorectal surgery: a prospettive monocentric study. 23: 265-270; 2008;
17. M.A. Boccola, P.G. Buettner et al. Risk factors and outcomes for anastomotic leakage in colorectal surgery: a single-istitution of 1576 patients. 35: 186-195;2011;
18. C Platell, N Barwood et al. The incidence of anastomotic leaks in patients undergoing colorectal surgery. *Colorectal Dis.* 9: 71-9; 2007;
19. A Peracchia, V Violi et al. Deiscenze anastomotiche dopo resezione del colon sinistro e del retto per cancro. Incidenza, trattamento e implicazioni a distanza. *Archivio ed Atti della Società Italiana di Chirurgia.* 1: 58-71; 1994;
20. JG Petros et al. Patient-controlled analgesia and prolonged ileus after uncomplicated colectomy. *Am J Surg.* 170: 371-374; 1995;
21. C Platell, N Barwood et al. The incidence of anastomotic leaks in patients undergoing colorectal surgery. *Colorectal Disease.* 9: 71- 79; 2006;
22. PB Soeters, JP de Zoete et al. Colorectal surgery and anastomotic leakage. *Dig Surg.* 19: 150-155; 2002;

23. KG Walker, SW Bell et al. Anastomotic leakage is predictive of diminished serviva after potentially curative resection for colorectal cancer. *Ann Surg.* 240: 255-259; 2004;
24. WL Law, HK Choi et al. Anastomotic leakage is associated with poor long-term outcome in patients after curative colorectal resection for malignancy. *J Gastrointest Surg.* 11: 8-15; 2007;
25. Boccola M.A., Buettner P.G. et al. Risk factors and outcomes for anastomotic Leakage in colorectal surgery: a single institution analysis of 1576 patients. *WJ Surg* (2011) 35:186-195;
26. AJ Pikarsky, Y Saida et al. Is obesity a high-risk factor for laparoscopic colorectal surgery? *Surg Endosc.* 16: 855-858; 2002;
27. N Komen, JW Dijk, et al. After-hours colorectal surgery: a risk factor for anastomotic leakage. 24: 789-795; 2009;
28. N. Komen, P. Klietsie et al. Calcium score: a new risk factor for colorectal anastomotic leakage. *The American Journal of Surgery.* 20: 10; 2010;
29. A. Alves, Y. Panis at al. Factors associated with clinically significant anastomotic leakage after large bowel resection: multivariate analysis of 707 patients. 26: 499-502; 2002;
30. C Feng, RQ Yao et al. Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer. 31: 908-910; 2011;
31. Warschkow R, Steffen T et al. Risk Factors for Anastomotic Leakage after Rectal Cancer Resection and Reconstruction with Colorectostomy. A Retrospective Study with Bootstrap Analysis; 2011;
32. Jestin P, Pählman L et al. Risk factors for anastomotic leakage after rectal cancer surgery: a case-control study. *Colorectal Dis.* 10(7): 715-721; 2008;
33. Buchs N.C, Gervaz P et al. Incidence, consequences, and risk factor for anastomotic dehiscence after colorectal surgery: a prospective monocentric study. *Int J Colorectal Dis* (2008) 23:265-270;
34. WL Law, CW Chu. Anterior resection for rectal cancer with mesorectal excision: a prospective evaluation of 622 patients. *Ann. Surg.* 204: 260-268 2004;
35. Garlipp B, Ptok H et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal carcinoma: effects on anastomotic leak rate and postoperative bladder dysfunction after non-emergency sphincter-preserving anterior rectal

- resection. Results of the Quality Assurance in Rectal Cancer Surgery multicenter observational trial. *Langenbecks Arch Surg.* 395(8):1031-8; 2010;
36. N. Chang, WH Goodson et al. Direct measurement of wound and tissue oxygen tension in postoperative patients. *Ann Surg.* 197: 789-795; 1987;
  37. L. Gallone et al. Ischemia acuta intestinale. *Chirurgia; CEA Edit. Vol II:* 1516-1613; 2005;
  38. M. Garino, A. Resegotti. *Argomenti di chirurgia. Edizioni Minerva Medica, II Edizione:*540-548; 1994;
  39. Lin PH, Chaikof EL. Embryology, anatomy, and surgical exposure of great abdominal vessels. *Surgical Clinics of North America.* 80: 417-433; 2000;
  40. G Balboni et al. *Apparato circolatorio. Anatomia Umana; Edi-Ermes Edit. Vol I:* 476-496; 2000;
  41. G. Sakofaras, E. Zouros et al. Applied vascular anatomy of the colon and rectum: Clinical implications for the surgical oncologist. 15: 243-255; 2006;
  42. N. Michel et al. The variant blood supplies to the descending colon, rectosigmoid, and rectum, based on 400 dissections. *Disease of the Colon and Rectum.* 8: 251-278; 1967;
  43. PM Sagar et al. *Topographic anatomy. Surgery of the colon and rectum.* 1-18; 1997;
  44. JC Goligher. *Surgical anatomy and physiology of the colon, rectum and anus. Surgery of the anus, rectum, and colon.* 1-54; 1967;
  45. K Geboes, G Maleux et al. Vascular anatomy of the gastrointestinal tract. *Best Practise and Research Clinical Gastroenterology.* 15: 1-14; 2001;
  46. JM Porter, Jr LM Taylor . Intestinal ischemia. Basic data underlying clinical decision making in vascular surgery. 107-110; 1994;
  47. PL Kornblith, SJ Boley et al. Anatomy of the splanchnic circulation. *Surgical Clinics of North America.* 71: 1-30; 1992;
  48. JF Lange, N Komen et al. Riolan's arch: confusing, misnomer, and obsolete. A literature survey of the connection(s) between the superior and inferior mesenteric arteries. 193: 742-748; 2007;
  49. M Moskowitz, H Zimmerman et al. The meandering mesenteric artery of the colon. 92: 1088-1091; 1964;

50. B Young, JW Heath. *Istologia e anatomia microscopica. Testa Atlante.* 14: 264-271; 2005;
51. S. Delibegovic et al. Introduction to Total Mesorectal Excision. *Med Arch.* 2017 Dec; 71(6): 434-438;
52. Ross A, Rusnak C, Weinerman B, et al. Recurrence and survival after surgical management of rectal cancer. *am J Surg.* 1999; 177: 392-5;
53. Bjerkeset T, Edna TH. Rectal cancer: the influence of type of operation on local recurrence and survival. *Eur J Surg.* 1996; 162(8): 643-8;
54. Hohenberger W, Weber K, Matzel K, et al: Standardized surgery for colonic cancer: Complete mesocolic excision and central ligation – technical notes and outcome. *Colorectal Dis* 11:354-364, 2009
55. N. P. West, W Hohemberger, K. Weber et al. Complete Mesocolic Excision With Central Vascular Ligation Produces an Oncologically Superior Specimen Compared With Standard Surgery for Carcinoma of the Colon. *J. Clin. Oncol.* 28:272-278, 2009;
56. Yong Li et al. Laparoscopic extended right hemicolectomy with D3 lymphadenectomy. *Ann Transl Med* 2015; 3(9):124;
57. Daxing Xie et al. An optimal approach for laparoscopic D3 Lymphadenectomy plus complete mesocolic excision (D3+CME) for right-sided colon cancer. *Ann. Surg. Oncol.* DOI 10.1245/s10434-016-5722-1;
58. Norat P. et al., Application of Indocyanine Green Videoangiography in Aneurism Surgery: Evidence, Techniques, Practical Tips. *Front. Surg.* Vol. 6 Giu. 2019, doi: 10.3389/fsurg2019.00034;
59. A. Hackethal et al. Role of Indocyanine Green in Fluorescence Imaging with Near-Infrared Light to Identify Sentinel Lymph Nodes, Lymphatic Vessels and Pathways Prior to Surgery – A Critical Evaluation of Options. *Geburtshilfe Frauenheilkd.*, vol. 78, n. 1, 54–62, 2018;
60. Alander JT, Kaartinen I, Laakso A, et al. A Review of Indocyanine Green Fluorescent Imaging in Surgery. *Int J Biomed Imaging.* 2012;2012:1-26. doi:10.1155/2012/940585
61. E. C. Moore, E. Berber. Fluorescence techniques in adrenal surgery. *Gland Surg.*, vol. 8, n. 1, pag. S22–S27, lug. 2019;

62. R. Speich, B. Saesseli et al. Anaphylactoid reactions after indocyanine-green administration. *Ann. Intern. Med.* vol.109, n.4, 345-349, 1988;
63. A. Duprée, H. Rieß et al. Utilization of indocyanine green fluorescent imaging (ICG-FI) for the assessment of microperfusion in vascular medicine, *Innov. Surg. Sci.*, vol.3, n.3, 193–201, 2018;
64. Schaafsma BE, Mieog JSD, Hutteman M, et al. The clinical use of indocyanine green as a near-infrared fluorescent contrast agent for image-guided oncologic surgery. *J Surg Oncol.* 2011;104(3):323-332. doi:10.1002/jso.21943;
65. Jafari et al. Perfusion Assesment in Laparoscopic Left-Sided/Anterior Resection (PILLAR II): A Multi-Institutional Study. *J. Am. Coll. Surg.* 2015; 220 (1):82-93;
66. G. Armstrong, J. Croft et al. IntAct: intra-operative fluorescence angiography to prevent anastomotic leak in rectal cancer surgery: a randomized controlled trial. *Colorectal Disease* 2018; 20(8): O226-O234;
67. R. Shen, Y. Zhangg et al. Indocyanine Green Fluorescence Angiography and the Incidence of Anastomotic Leak After Colorectal Resection for Colorectal Cancer: A Meta-analysis. *Disease of the Colon & Rectum.* 2018; 61(10): 1228-1234;
68. A.M. Dinallo et al. Does routine use of indocyanine green fluorescence angiography prevent anastomotic leaks? A retrospective cohort analysis. *The American Journal of Surgery* 2018. Doi.10.1016/j.amjsurg.2018.10.027;
69. Mangano A, Fernandes E, Gheza F, et al. Near-Infrared Indocyanine Green-Enhanced Fluorescence and Evaluation of the Bowel Microperfusion During Robotic Colorectal Surgery: a Retrospective Original Paper. *Surg Technol Int.* 2019;34:93-100;
70. Mangano A, Masrur MA, Bustos R, Chen LL, Fernandes E, Giulianotti PC. Near-Infrared Indocyanine Green-Enhanced Fluorescence and Minimally Invasive Colorectal Surgery: Review of the Literature. *Surg Technol Int.* 2018;33:77-83;
71. Son GM, Kwon MS, Kim Y, Kim J, Kim SH, Lee JW. Quantitative analysis of colon perfusion pattern using indocyanine green (ICG) angiography in

laparoscopic colorectal surgery. *Surg Endosc.* 2019;33(5):1640-1649.  
doi:10.1007/s00464-018-6439.