



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE

DOTTORATO DI RICERCA IN
SCIENZE CLINICHE
Indirizzo in Scienze Anestesiologiche e Chirurgiche

CICLO XXVI

COORDINATORE Prof. Giacomo Laffi

VALUTAZIONE COMPARATIVA FRA
LA CHIRURGIA LAPAROSCOPICA E QUELLA TRADIZIONALE PER
PATOLOGIE DEL TRATTO GASTROENTERICO

Settore Scientifico Disciplinare MED/18

Dottorando

Dott.ssa Lavinia Marascio

Tutore

Prof. Paolo Bechi

Coordinatore

Prof. Giacomo Laffi

Anni 2011/2013

INDICE

1. Introduzione	2
2. Obiettivi e razionale dello studio	5
3. La tecnica chirurgica	8
4. Disfunzioni urinarie e sessuali secondarie a chirurgia	10
4.1. <i>Innervazione degli organi genitali e della vescica</i>	
4.2. <i>L'evoluzione delle tecniche chirurgiche</i>	
4.3. <i>Aree critiche per la lesione delle strutture nervose competenti</i>	
5. Pazienti e metodi	17
5.1. <i>pazienti e metodi per neoplasia del retto</i>	<i>19</i>
6. Risultati	27
6.1. <i>risultati dello studio sulle disfunzioni dell'apparato genito-urinario</i>	
7. Discussione	44
8. Conclusioni	51
Bibliografia	53

1. Introduzione

Negli ultimi due decenni l'introduzione e lo sviluppo di nuove tecnologie, in ambito chirurgico, hanno portato all'affermazione di alternative rispetto alla chirurgia cosiddetta "tradizionale". Le tecniche di "mini invasività" hanno come obiettivo principale quello di ridurre l'aggressività chirurgica, migliorare la qualità di vita del paziente, senza modificare l'efficacia ed il risultato chirurgico soprattutto in termini di radicalità oncologica.

L'esempio più importante è sicuramente l'avvento ed il crescente interesse suscitato dalla chirurgia laparoscopica, strumento diagnostico e terapeutico di un numero sempre maggiore di patologie. Mentre per alcune di queste, come la calcolosi della colecisti o la malattia da reflusso, vi sono evidenze che indicano tale tecnica come gold standard per il loro trattamento, per altre patologie sia benigne che maligne, che richiedono interventi di chirurgia maggiore, il tema è ancora controverso.

Negli ultimi anni i progressi compiuti dalla chirurgia laparoscopica hanno completamente rivoluzionato l'approccio chirurgico a molte patologie. La prima resezione laparoscopica del colon riportata in letteratura è stata eseguita da Jacobs nel 1991¹; inizialmente, però, questa non è stata accettata a livello internazionale quale trattamento di scelta per le patologie oncologiche colon-rettali. Infatti, malgrado le tecniche mini-invasive avessero dimostrato ampi vantaggi legati ad una ridotta morbilità e ad un miglioramento del decorso post-operatorio per alcune patologie benigne, rimanevano dubbi nell'applicabilità degli stessi vantaggi alla chirurgia del cancro del colon-retto².

Le perplessità maggiori riguardavano, in primis, la maggiore complessità dell'atto chirurgico, dovuto principalmente ad una minore esposizione del campo operatorio. In secondo luogo, nascevano ampi dubbi sulla sicurezza oncologica della tecnica mini-invasiva dopo la pubblicazione di studi preliminari che evidenziavano la comparsa di metastasi precoci in sede di inserzione dei trocar; il tasso stimato per questa complicanza era del 21% rispetto a tassi inferiori all'1% per la tecnica open². Ad oggi, le casistiche riportano un tasso d'incidenza per tali metastasi di circa lo 0,1%³⁻⁴⁻⁵.

Nel corso degli ultimi anni sono stati pubblicati i risultati di trials randomizzati sulla chirurgia laparoscopica nel cancro del colon e del retto, che ne dimostrano la sicurezza e l'affidabilità rispetto alla tecnica tradizionale.

Lo studio COST^{6-6b} (Clinical Outcomes of Surgical Therapies) condotto negli USA dal National Cancer Institute, rappresenta una casistica di più di 800 pazienti con adenocarcinoma del colon randomizzati e seguiti con un follow-up di 4,4 anni. Lo studio COLOR I (COlon cancer Laparoscopic or Open Resection)⁷ rappresenta l'analogo europeo dello studio COST e prende in esame più di 1200 pazienti affetti da neoplasia del colon; il trial CLASICC⁸⁻⁹ (Conventional versus Laparoscopic-Assisted Surgery in Colorectal Cancer), è uno studio condotto in Gran Bretagna che ha reclutato circa 800 pazienti includendo, per la prima volta, anche quelli con cancro del retto.

Il trial COST ha dimostrato che la tecnica mini-invasiva ottiene risultati equivalenti alla tecnica aperta tradizionale in termini di radicalità oncologica. In particolare, i dati registrati in ambito di sopravvivenza globale e libera da malattia e di recidive in sede di ferita o di inserzione dei trocar sono assolutamente sovrapponibili tra le due metodiche.

Gli studi COLOR I e CLASICC hanno inoltre dimostrato che la chirurgia laparoscopica registra, a confronto con la tecnica aperta, notevoli vantaggi a breve termine: una degenza più breve, una riduzione del dolore e quindi un minor impiego di farmaci analgesici, una ripresa più rapida della motilità intestinale, una risposta immunitaria migliore ed un più rapido ritorno alle attività quotidiane con notevole ripercussione anche dal punto di vista economico.

Nel marzo 2013, i dati a breve termine del trial randomizzato COLOR II¹⁰ hanno confermato la sovrapponibilità, in termini di radicalità oncologica, dei risultati della chirurgia laparoscopica rispetto alla tecnica open. Da tale studio emerge che la chirurgia mini-invasiva è associata ad una minor perdita di sangue, ad un maggior tempo operatorio, ad una più rapida ripresa della funzione intestinale ed alla riduzione del tempo di degenza ospedaliera.

Spesso i vantaggi vengono mitigati e dimenticati pensando al maggiore tempo operatorio complessivo ed alla necessità di una specifica learning curve e continuo training di un'equipe chirurgica dedicata e con un volume di pazienti sufficiente. In realtà, l'allungamento dei tempi operatori riguarda solamente il periodo della curva di

apprendimento, in quanto un team chirurgico esperto in chirurgia laparoscopica può eseguire gli interventi in tempi sovrapponibili a quelli della Chirurgia tradizionale.

Analogamente i costi maggiori per attrezzatura ed apparecchiature in ambito operatorio possono essere ammortizzati nell'ottica dei vantaggi a breve termine (ridotto uso di farmaci e dimissione precoce).

Anche per ciò che riguarda le controindicazioni ad eseguire gli interventi per via laparoscopica quelle assolute si sono modificate nel tempo, includendo un numero sempre maggiore di pazienti. Pertanto l'obesità e comorbilità, identificate dal grado ASA di rischio anestesiologicalo III e IV, sono diventate controindicazioni relative.

Infine, una buona selezione dei pazienti in fase preoperatoria associata alla tecnica chirurgica standardizzata riducono molto il tasso di conversione, che al momento si assesta intorno al 16-20% se eseguita da chirurghi esperti, rispetto ad un'iniziale tasso del 38%⁸.

2. Obiettivi e rationale dello studio

All'inizio del percorso era stata considerata la possibilità di studiare in maniera comparativa e valutare i risultati a breve termine per alcune patologie del tratto gastroenterico, trattate sia con tecnica laparoscopica che con tecnica tradizionale.

Oltre a questo, durante lo svolgimento dello studio e l'analisi dei risultati è stata successivamente focalizzata l'attenzione su alcuni specifici aspetti riguardo alla chirurgia del retto, per cui sono stati presi in considerazione ed analizzati in particolare i casi trattati per patologia neoplastica del retto extraperitoneale dal 2006.

Per quanto riguarda quest'ultimo aspetto, i pazienti trattati chirurgicamente per cancro del retto medio-distale la letteratura riporta, tra le complicanze più importanti, la comparsa di disfunzioni urinarie e sessuali legate alla lesione dei plessi nervosi. La funzionalità genito-urinaria è controllata dal sistema simpatico attraverso i nervi originati dal Plesso Ipogastrico Superiore e dal sistema parasimpatico attraverso i Nervi Erigentes, il Plesso Autonomico Pelvico ed i suoi rami.

Il danneggiamento dell'innervazione competente può derivare dal mancato rispetto dei corretti piani di clivaggio o da una corretta procedura chirurgica nei casi in cui la neoplasia infiltre l'apparato sfinteriale o il pavimento pelvico; in tali casi, infatti, il risparmio delle strutture nervose è reso impossibile dalla necessità di rispettare i principi di radicalità oncologica.

I risultati ottenuti, sebbene preliminari, saranno interpretati attraverso analisi univariate e multivariate al fine di correlare ogni singolo parametro dell'outcome del paziente con variabili predittive quali età, sesso, storia clinica pre-operatoria, stadio del tumore, distanza della lesione dall'orifizio anale, tipologia d'intervento, chemio – radioterapia neoadiuvante, complicanze post-operatorie, tra cui deiscenza anastomotica e suo trattamento e concomitanti disturbi della continenza intestinale e fecale che rientrano nella definizione di Sindrome da Resezione Anteriore.

2.1. Aspetti specifici della chirurgia del retto

Il cancro del retto è la terza neoplasia più diffusa in entrambi i sessi nei paesi industrializzati¹⁰ ed il suo trattamento comprende un approccio multidisciplinare che prevede un ampio inquadramento pre-operatorio a carico di diverse figure specialistiche: radiologi, oncologi, radioterapisti e chirurghi¹¹. L'escissione chirurgica è ad oggi ritenuta il gold standard per questo tipo di tumore¹²⁻¹³, in associazione alle terapie neoadiuvanti ed adiuvanti¹⁴.

Da un punto di vista anatomico, in base alla localizzazione del tumore rispetto al margine anale, si possono identificare carcinomi intra-peritoneali ed extra-peritoneali.

Per quest'ultimi, storicamente, il trattamento chirurgico d'elezione richiedeva l'amputazione addomino-perineale del retto, intervento estremamente demolitivo ma necessario per la radicalità oncologica, eseguito tradizionalmente con tecnica open.

Negli ultimi due decenni i progressi compiuti dalla chirurgia laparoscopica hanno completamente rivoluzionato l'approccio chirurgico a molte patologie, tra cui il carcinoma rettale.

L'outcome dei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico per neoplasia del retto è ulteriormente migliorata negli ultimi anni grazie all'introduzione, da parte di Bill Heald, della Total Mesorectal Excision (TME)¹⁶, procedura chirurgica che prevede la rimozione completa del mesoretto con conservazione dei nervi pelvici autonomici e dell'apparato sfinteriale, senza compromissione del risultato oncologico.

La necessità di tale intervento nasce dalla consapevolezza che, se è vero che la chirurgia del cancro del retto medio-distale ha come primo scopo la radicalità oncologica, è altrettanto vero che tale obiettivo deve esser raggiunto garantendo al paziente una buona ripresa funzionale post-operatoria ed una miglior qualità di vita. A questo proposito, la conservazione delle strutture nervose e dell'apparato sfinteriale risulta fondamentale per il mantenimento della continenza urinaria, della funzionalità ano-rettale e di quella sessuale, fattori che incidono in maniera importante sulla qualità di vita del paziente. La valutazione delle disfunzioni urinarie e sessuali nei pazienti operati per cancro del retto è oggi oggetto di studio del trial COLOR II di cui sono attesi i risultati a lungo termine.

L'altro aspetto fondamentale nell'outcome del paziente con cancro del retto extra-peritoneale riguarda il rischio di recidiva locale dopo intervento chirurgico curativo. In caso di malattia localmente avanzata stadiata T3/T4 o N1 trattata solo chirurgicamente, la letteratura riporta un alto tasso di ripresa locale di malattia¹⁷. Studi controllati e randomizzati hanno dimostrato che la chemio-radioterapia neoadiuvante rappresenta l'approccio più appropriato nel controllo delle recidive locali garantendo una maggior conservazione degli sfinteri, superiore al solo intervento chirurgico o all'associazione di quest'ultimo con il trattamento adiuvante¹⁸⁻¹⁹. Inoltre, permette una riduzione di massa tumorale e downstaging nel 50-60% dei pazienti con una risposta patologica completa nel 20% dei casi²⁰⁻²¹.

3. La tecnica chirurgica

Tutti i pazienti operati fino al luglio 2008 sono stati sottoposti a preparazione intestinale meccanica per os con 3 litri di soluzione di Polietilenglicole due giorni prima dell'intervento ed hanno assunto dieta esclusivamente liquida supportata con infusioni endovenose il giorno precedente l'intervento.

Dal luglio 2008 è stato istituito il progetto "Fast-track", per cui da una settimana prima dell'intervento viene indicato al paziente di assumere una dieta senza scorie e la sera prima dell'intervento viene eseguito, durante il ricovero, un clistere. La profilassi antibiotica ed antitrombotica vengono eseguite secondo protocolli interni e linee guida internazionali per la prevenzione della trombosi venosa profonda.

In sala operatoria, indotta l'anestesia generale, si posizionano il sondino nasogastrico ed il catetere vescicale.

La procedura chirurgica laparoscopica eseguita è quella standardizzata secondo lo schema di Sartori⁶⁹. Prevede l'utilizzo di 4 trocar operatori più il trocar per ottica da 30°, diversamente disposti in base al tipo di resezione prevista.

Sia per resezioni destre che per resezioni sinistre si procede nella dissezione dei piani in senso medio-laterale, seguendo e rispettandone l'origine embriologica ed eseguendo prima il tempo vascolare, poi quello demolitivo per terminare con il ripristino della continuità intestinale.

Nelle resezioni destre l'anastomosi ileo-colica eseguita è latero-laterale isoperistaltica meccanica o manuale extracorporea, eseguendo nella maggior parte dei casi una minilaparotomia mediana dopo aver ampliato l'incisione del trocar sovra ombelicale.

Per quanto riguarda, invece, le resezioni sinistre e le resezioni anteriori del retto viene praticata un'incisione di servizio secondo Pfannenstiel, da cui viene esteriorizzato e sezionato il pezzo operatorio. Introdotta testina di CEEA sul moncone colico prossimale viene riposizionato in addome e, ripristinato lo pneumoperitoneo, si procede ad anastomosi colo-rettale meccanica secondo Knight-Griffen (nella quasi totalità dei casi viene utilizzata CEEA 31).

Particolare attenzione deve essere posta nel corso degli interventi di resezione anteriore del retto per lesioni localizzate in sede extraperitoneale. L'approccio al complesso retto-mesoretto prevede, in prima istanza, l'individuazione del piano di clivaggio tra fascia viscerale, che avvolge il mesoretto, e fascia pelvica.

Nell'uomo, il piano di clivaggio ideale passa posteriormente alla fascia di Denonvillier, a ridosso delle vescicole seminali, perciò la dissezione viene portata nello spazio pre-rettale tra la faccia posteriore di tale aponeurosi e la fascia propria del retto; il rischio di danno nervoso è a livello della porzione laterale della fascia di Denonvillier, ai lati più esterni delle vescichette seminali dove, anteriormente alla fascia, il plesso ipogastrico incrocia il plesso neurovascolare di Walsh.

Nella donna, il piano ideale è rappresentato dal setto retto-vaginale, meno semplice da individuare; a tale scopo, un valido aiuto può essere fornito dall'introduzione in vagina del palpatore uterino che, sollevando il collo dell'utero, verticalizza la parete vaginale, agevolandone il riconoscimento. La dissezione deve essere condotta in maniera aderente alla parete vaginale posteriore.

A fine procedure si posiziona un tubo di drenaggio iuxtastomotico.

4. Disfunzioni urinarie e sessuali secondarie a chirurgia

a. Innervazione degli organi genitali e della vescica

Per comprendere l'origine delle modificazioni della funzionalità sessuale ed urinaria conseguente a chirurgia resettiva per cancro del retto extra-peritoneale, risulta necessario richiamare l'attenzione su alcuni principi di anatomia.

L'innervazione degli organi genitali compete ai sistemi nervosi autonomi simpatico e parasimpatico che, a loro volta, danno origine a rami che si fondono a livello dei plessi nervosi pelvici²⁷.

Dal centro simpatico toraco-lombare T11, T12, L1 nascono rami somatici e vegetativi che fondendosi vanno a raggiungere il Plesso Ipogastrico Superiore situato al davanti della biforcazione aortica. Da tale plesso originano i due Nervi Ipogastrici destro e sinistro che decorrono medialmente agli ureteri sulla parete postero-laterale della pelvi ed esternamente alla fascia recti, senza penetrarvi, fino a congiungersi ai Plessi Pelvici Laterali o Plessi Ipogastrici Inferiori²⁷.

Nell'uomo, le fibre simpatiche del Plesso Ipogastrico Superiore svolgono un ruolo eccitatorio sulla contrazione delle vescicole seminali, dei dotti deferenti e della prostata, favorendo così l'eiaculazione, mentre il Plesso Ipogastrico Inferiore promuove la vasodilatazione delle arterie degli organi genitali e la contrazione del tessuto erettile penieno, determinando così l'erezione. Il danneggiamento di tali strutture nervose nel corso di trattamento chirurgico per patologia neoplastica del retto extraperitoneale può determinare, rispettivamente, disfunzioni dell'eiaculazione e dell'erezione.

Le fibre parasimpatiche sacrali originano dalle radici S2, S3, S4 del midollo spinale costituendo per la maggior parte il Plesso Pelvico ed innervando in misura minore i visceri pelvici ed il colon sinistro fino alla flessura splenica. Al sistema parasimpatico appartengono i Nervi Pelvici ed i Nervi Erigentes; quest'ultimi sono fondamentali per il raggiungimento ed il mantenimento dell'erezione nell'uomo e decorrono sulla faccia anteriore dei muscoli piramidali fino a raggiungere, su ogni lato,

i Plessi Pelvici Lateralis. Nella donna, invece, il sistema autonomo parasimpatico aumenta il flusso sanguigno ai genitali e facilita la lubrificazione vaginale. Il danneggiamento delle strutture nervose competenti può compromettere l'attività sessuale, impattando così sulla qualità di vita dei pazienti²⁷.

Alla componente autonoma se ne aggiunge una somatica sacrale rappresentata dal Nervo Pudendo, un nervo misto motorio e sensitivo. Le fibre motorie innervano la muscolatura striata del pavimento pelvico, formata dai muscoli pubo-coccigeo, ileo-coccigeo, ischio-coccigeo e pubo-rettale; i motoneuroni sono situati nel nucleo di Onuf nelle corna anteriori di S2, S3, S4. I recettori sensitivi convogliano la sensibilità del piano pelvico-perineale²⁷. Il Nervo Pudendo promuove la vasodilatazione delle arterie degli organi genitali, favorendo così l'erezione maschile e facilita la contrazione dei muscoli bulbo-cavernoso ed ischio-cavernoso coinvolti nell'eiaculazione.

Oltre a svolgere un'azione di controllo sulla continenza e sulla funzionalità sessuale, i sistemi autonomi ortosimpatico e parasimpatico ed il Nervo Pudendo svolgono un ruolo fondamentale nella fisiologia della minzione.

Nell'apparato vescico-uretrale si possono riconoscere tre entità funzionali distinte: il detrusore, lo sfintere uretrale liscio e lo sfintere uretrale striato²⁸. Lo svuotamento vescicale dipende dalla contrazione del muscolo detrusore ed è impedito dal tono dello sfintere interno liscio, involontario, e dalla contrazione dello sfintere esterno striato, volontario, che interviene per impedire la minzione anche quando lo svuotamento della vescica è stimolato da comandi involontari.

Il sistema parasimpatico, rappresentato dai Nervi Pelvici, svolge un doppio ruolo, sensitivo e motorio. Le fibre afferenti sensitive conducono al midollo le informazioni provenienti dai tensocettori posti nella parete vescicale, segnalando lo stato di riempimento vescicale. L'attivazione delle fibre efferenti motrici innesca, invece, la contrazione del detrusore e la minzione.

I Nervi Ipogastrici, componenti del sistema ortosimpatico, rilasciano la muscolatura liscia del collo vescicale e lo sfintere liscio dell'uretra in risposta alla distensione vescicale e promuovono così lo svuotamento della vescica qualora vi sia un contemporaneo rilasciamento volontario dello sfintere uretrale esterno. I Nervi Ipogastrici promuovono inoltre il rilasciamento detrusoriale²⁸.

La componente somatica sacrale, identificata nel Nervo Pudendo, innerva lo sfintere striato esterno garantendo che ad ogni incremento della pressione intra-

vescicale consegue una contrazione riflessa dello sfintere stesso che impedisca la fuoriuscita di urina anche in presenza dello stimolo minzionale²⁸.

b. L'evoluzione delle tecniche chirurgiche

Sin dalle origini della chirurgia resettiva per cancro retto extra-peritoneale è apparso evidente come questa incida invariabilmente sull'outcome del paziente in termini di qualità di vita e di modificazioni della funzionalità genito-urinaria, intestinale e defecatoria. Tra le possibili complicanze secondarie a chirurgia del retto extra-peritoneale, in letteratura sono riportate:

- Neuropatia femorale,
- Vasculopatia obliterante degli arti inferiori,
- Libido ridotta in entrambi i sessi,
- Impotenza maschile in seguito a linfadenectomia ileo-pelvica; nel 59% dei casi tale evenienza compare in pazienti che hanno eseguito una Amputazione Addomino-Perineale secondo Miles per lesione dei Nervi Erigentes.
- Nell'uomo: disturbo d'erezione parziale (erezione notturna conservata) o completo, eiaculazione precoce o retrograda, lesione delle vescichette seminali.
- Nella donna: vaginite, dismenorrea, secchezza vaginale e dispareunia; in letteratura è riportato un tasso d'incidenza del 50% imputabile alla dislocazione dorso caudale della parete posteriore della vagina che configura il quadro di vagina orizzontale.
- Disturbi della minzione, in particolare disturbi della fase d'immagazzinamento, aumento della frequenza diurna, nicturia, urgenza ed incontinenza da sforzo.

Alcuni di questi disturbi, quali i disordini del desiderio e della libido, la disfunzione erettile, l'eiaculazione precoce, la vaginite e la dispareunia sono menzionati dal "The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders" e raggruppati sotto il termine di Disfunzioni Sessuali (SD)²⁹.

Queste evidenze hanno contribuito, nel corso degli anni, alla ricerca di approcci chirurgici alternativi e di nuove tecnologie.

Nel 1908 Miles descrisse per la prima volta la procedura di escissione addomino – perineale del retto³⁰, riconosciuta per molti anni come trattamento d'elezione per il cancro rettale. In passato, tale tecnica era così invariabilmente associata a disfunzioni uro-genitali, soprattutto disturbi dell'erezione, da far pensare che l'intervento non fosse stato eseguito correttamente qualora i pazienti non mostrassero deficit in seguito a procedura chirurgica; attualmente la letteratura riporta, per questa tipologia d'intervento, disfunzioni erettili nel 17-100% dei casi³¹.

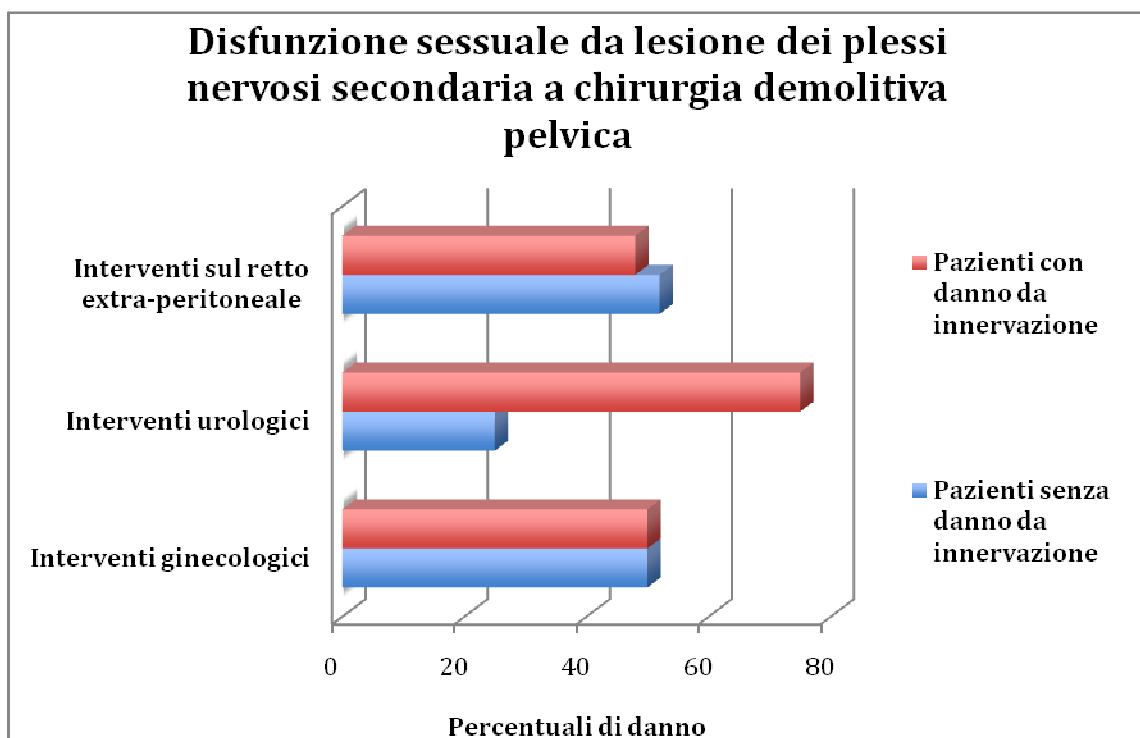
Tra la fine degli anni 70' e gli inizi degli anni 80' l'introduzione delle nuove suturatrici meccaniche, l'adozione delle tecniche “nerve sparing” e l'osservazione che un margine distale di 2 cm dal tumore primitivo, in termini di radicalità oncologica, fosse sicuro ed equivalente ad un margine di 5 cm, ha consentito la realizzazione di resezioni sempre più basse, garantendo uno sfintere anale anatomicamente e funzionalmente integro rispetto alla resezione secondo Miles³²⁻³³. Nonostante tutto, l'incidenza delle disfunzioni sessuali rimaneva alta, attestandosi intorno al 60%³⁴⁻³⁵.

Nel 1979 Heald sviluppò la Total Mesorectal Excision³⁶, tecnica chirurgica che prevedeva la dissezione del retto lungo i piani embriologici ponendo particolare attenzione a conservare l'integrità del mesoretto e della fascia mesoretale al fine di garantire i principi di radicalità oncologica. Tale procedura consentiva inoltre maggiori possibilità di conservazione delle strutture nervose responsabili del controllo della minzione e della funzionalità sessuale, dal momento che l'innervazione competente si trova al di fuori della fascia mesoretale. Nonostante tali premesse, le disfunzioni urinarie e sessuali rimanevano fra le complicanze più frequenti nei pazienti sottoposti a chirurgia resettiva per cancro del retto extra-peritoneale; in particolare l'incidenza delle disfunzioni sessuali continuava ad attestarsi intorno al 40-60%³⁷.

Un successivo passo in avanti fu compiuto da M. Jacobs e JC Verdeja che nel 1991 eseguirono la prima resezione laparoscopica del colon-retto¹; da quel momento la tecnica mini-invasiva applicata all'intervento di Miles ed alla TME ha rivoluzionato la storia della chirurgia del retto extraperitoneale, in particolare per quanto riguarda la ripresa post-operatoria; rimane ad oggi dibattuto il ruolo della laparoscopia nel migliorare l'outcome del paziente in termini di funzionalità urinaria e sessuale rispetto alla tecnica open.

Oltre alle disfunzioni urinarie e sessuali secondarie a chirurgia resettiva per cancro del retto extra-peritoneale, in letteratura sono riportate evidenze di lesioni dei plessi nervosi conseguenti a chirurgia demolitiva pelvica o al trattamento radioterapico. In particolare, alcuni studi dimostrano che disfunzioni sessuali compaiono in più del 50% delle donne che hanno subito un intervento per neoplasia ginecologica³⁸, nel 60 - 90% degli uomini che hanno effettuato una prostatectomia radicale per adenocarcinoma prostatico e nel 67-85% dei pazienti che hanno effettuato radioterapia³⁹⁻⁴⁰⁻⁴¹⁻⁴².

Nel seguente grafico (Grafico 1) viene riportata l'incidenza delle disfunzioni sessuali secondarie a chirurgia demolitiva pelvica:



Graf.1

c. Aree critiche per la lesione delle strutture nervose competenti

In letteratura sono riportate quattro aree ad alto rischio di lesione nervosa durante chirurgia del retto extraperitoneale:

- **L'origine dell'arteria mesenterica inferiore:** questa zona è gravata dal rischio di danneggiamento del Plesso Ipogastrico Superiore durante la

legatura dell'arteria stessa. Tale lesione può determinare disturbi dell'eiaculazione (assente, ipovalida o retrograda) ed incontinenza.

- **Il retto posteriore:** rappresenta un'area a rischio per il danno dei Nervi Ipogastrici destro e sinistro. L'approccio al complesso retto-mesoretto prevede, in prima istanza, l'individuazione del piano di clivaggio tra fascia viscerale, che avvolge il mesoretto, e fascia pelvica. Si continua quindi la dissezione lungo il piano avascolare presacrale del Waldeyer avendo come punto di riferimento l'arteria mesenterica inferiore. Anche la fascia mesoretale posteriore risulta facilmente clivabile grazie alla presenza di una buona quantità di tessuto areolare lasso e di componente adiposa. Un danneggiamento dei Nervi Ipogastrici è responsabile della comparsa di disfunzioni eiaculatorie nell'uomo e di lubrificazione vaginale nella donna.
- **Il retto laterale:** rappresenta un'area critica per la lesione del Plesso Pelvico durante l'isolamento del retto dalla parete laterale del piccolo bacino o in caso di asportazione dei linfonodi locoregionali. Un danno dei Nervi Pelvici e dei Nervi Erigentes, facenti capo al Plesso Pelvico, può comportare evacuazione difficoltosa in entrambi i sessi, deficit del raggiungimento e del mantenimento dell'erezione nell'uomo e mancata lubrificazione vaginale nella donna.
- **Il retto anteriore:** una volta ottenuta una buona preparazione sui lati e posteriormente, si passa a preparare il retto anteriormente. Nell'uomo, il piano di clivaggio ideale passa posteriormente alla fascia di Denonvillier, a ridosso delle vescicole seminali e della prostata; il rischio di danno nervoso è a livello della porzione laterale di tale fascia, ai lati più esterni delle vescicole dove decorrono i Nervi Cavernosi, rami del Plesso Pelvico, responsabili dell'erezione; una loro lesione può determinare impotenza. Nella donna, il piano ideale è rappresentato dal setto retto-vaginale; in questo caso una lesione dell'innervazione competente può esitare nella riduzione della lubrificazione vaginale e del flusso sanguigno ai genitali.

Un aspetto importante nell'approccio chirurgico al paziente sottoposto a Resezione Anteriore del Retto con Total Mesorectal Excision per neoplasia rettale riguarda il confezionamento di una stomia di protezione, la cui pratica ha ridotto, negli ultimi anni, la mortalità e la morbilità legate all'insorgenza di deiscenza anastomotica; numerosi studi riportano il rischio di deiscenza con un'incidenza variabile dal 2,6 al 26,4%. I fattori associati all'aumento di tale complicanza includono il sesso maschile, l'anastomosi localizzata al di sotto di 5 cm dal margine anale, la malnutrizione, il calo ponderale, la contaminazione peritoneale, il maggior rischio di devascularizzazione e l'introduzione della chemio-radioterapia neoadiuvante²²⁻²³. Alcuni studi, randomizzati e non²⁴, hanno dimostrato che la presenza della stomia riduce significativamente il tasso di deiscenza anastomotica sintomatica e soprattutto lo sviluppo delle conseguenze ad essa legate, migliorando la prognosi dei pazienti operati per neoplasia del retto; uno studio multicentrico randomizzato pubblicato nel 2007 riporta un tasso d'incidenza di deiscenza di 10.3% nei pazienti con protezione contro 28.0% nei pazienti senza, raccomandando la derivazione temporanea per resezioni basse del retto.

Per quanto riguarda la scelta della sede della stomia, i numerosi studi comparativi fra ileostomia versus colostomia non hanno ancora chiarito quale delle due opzioni sia preferibile; la scelta viene condizionata dalle comorbilità del paziente, dalla pregressa terapia neoadiuvante e dalla necessità di dover eseguire una terapia adiuvante²⁶. In una metanalisi del 2009 emerge che non può essere stabilita una chiara superiorità di una scelta chirurgica sull'altra²³, ma viene sottolineato che l'ileostomia è associata ad un miglior riuscita in termini di risultato chirurgico e ad un minor rischio di complicanze postoperatorie dopo la chiusura.

Una volta affrontato e superato il periodo postoperatorio ed il relativo follow-up oncologico, il passo successivo per questi pazienti prevede la programmazione della chiusura della stomia temporanea. Anche questo aspetto rimane ampiamente dibattuto poiché è difficile poter stabilire un tempo standard per tutti i pazienti; pur non esistendo un protocollo, in alcuni centri è prevista la chiusura, se non vi sono controindicazioni, a distanza di circa 6-8 settimane dalla dimissione ospedaliera dopo il primo intervento e da 12 a 24 settimane nei pazienti che devono essere sottoposti a terapia adiuvante²⁵.

5. Pazienti e metodi

Dal 01 Gennaio 2011 al 31 Agosto 2013 sono stati arruolati i pazienti sottoposti a chirurgia resettiva del colon per patologia benigna e maligna, i pazienti operati per malattia neoplastica dello stomaco ed i pazienti operati per calcolosi della colecisti sintomatica e non. Tutti i pazienti sono stati trattati presso l'attuale SOD di Chirurgia Generale e d'Urgenza 2 dell'AOU Careggi, Dipartimento di Chirurgia e Medicina Traslazionale.

Nel periodo in considerazione sono stati trattati rispettivamente:

- 35 Pazienti per patologia benigna del colon
- 318 Pazienti per patologia maligna del colon
- 75 Pazienti per patologia neoplastica dello stomaco
- 413 Pazienti con patologia a carico della colecisti

Gli interventi resettivi sul colon sono stati eseguiti dalla stessa equipe chirurgica dedicata e secondo una tecnica standardizzata e precedentemente descritta.

Dato il numero maggiore e rilevante anche in termini statistici viene posta particolare attenzione verso i pazienti con patologia a carico del colon. Suddividendoli in base alla sede della neoplasia o patologia si riconoscono:

- 81 con neoplasia a livello del cieco e colon ascendente; 8 a livello della valvola ileo-ciecale; 1 per neoplasia dell'appendice;
- 18 con neoplasia del colon trasverso;
- 15 con neoplasia della flessura destra e 10 della flessura sinistra;
- 19 con neoplasia del colon discendente;
- 65 con neoplasia del sigma e 22 della giunzione retto-sigma;
- 32 con malattia diverticolare complicata;
- 70 con neoplasia del retto, di cui 14 con lesione intraperitoneale e 56 extraperitoneale;
- 8 con duplice neoplasia sincrona o poliposi associata;
- 1 paziente con triplice neoplasia;
- 1 con prolasso rettale recidivo; 1 con angiodisplasia;

- 10 pazienti con esiti di pregresso intervento derivativo.
- In alcuni casi è stato eseguito intervento combinato con colecistectomia ma anche con wedge resection o procedura di radiofrequenza in concomitante presenza di lesioni secondarie epatiche.

Per quanto riguarda i dati relativi ai pazienti trattati per patologie dello stomaco e della colecisti, rispetto al progetto iniziale, al momento i risultati non sono sufficienti per ottenere una statistica adeguata.

Per tale motivo verranno solamente riportati alcuni dati dei pazienti sottoposti ad intervento per neoplasia gastrica. A tal proposito, il motivo principale per una ridotta casistica laparoscopica risiede nel fatto che lo stadio della patologia alla diagnosi preoperatoria ed intraoperatoria rendeva impossibile eseguire o completare l'intervento con tale tecnica soprattutto per ragioni di radicalità oncologica.

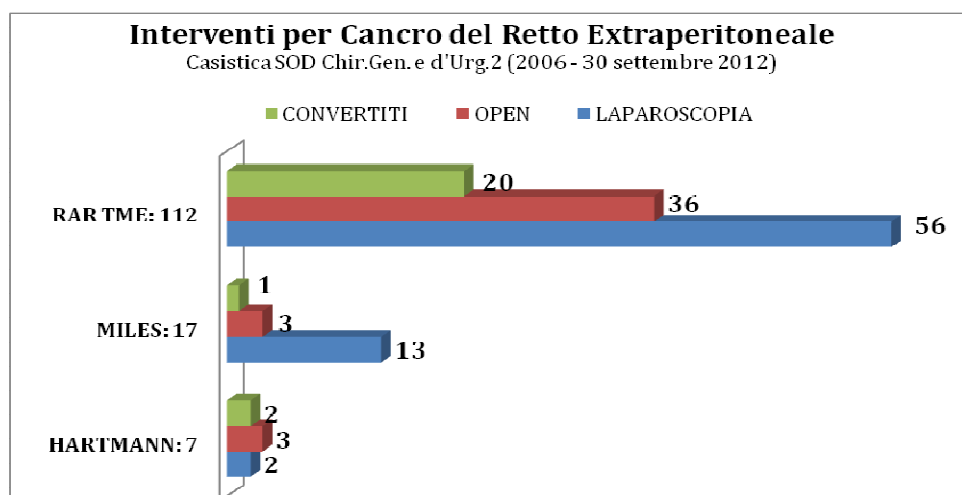
5.1. Pazienti e metodi per neoplasia del retto

Per le ragioni precedentemente indicate, inoltre, sono stati esaminati separatamente i pazienti operati da Gennaio 2006 a Dicembre 2012, presso la stessa SOD per neoplasia del retto. In tale periodo sono state eseguite 735 procedure chirurgiche, laparoscopiche e non, per neoplasia del colon e del retto. Le Resezioni Anteriori del Retto (RAR) complessive sono state 415 (56,46%), di cui 182 (24,76%) per neoplasia del retto, 4 (0,54%) per neoplasia del canale anale e 229 (31,15%) per neoplasia del sigma.

Nello specifico sono stati, quindi, considerati retrospettivamente 136 pazienti sottoposti ad intervento per cancro del retto extra-peritoneale dal 1° Gennaio 2006 al 30 settembre 2012, in modo tale da avere un follow-up minimo di 1 anno.

Le procedure chirurgiche specifiche, eseguite per cancro del retto, sono state:

- 112 Resezioni Anteriori del Retto con TME, di cui 56 per via laparoscopica, 36 con tecnica tradizionale e 20 convertite.
- 17 Amputazioni addomino - perineali di Miles, di cui 13 per via laparoscopica, 3 con tecnica tradizionale e 1 convertite.
- 7 Resezioni Anteriori del Retto secondo Hartmann di cui 2 con tecnica laparoscopica, 3 con procedura tradizionale e 2 convertite.



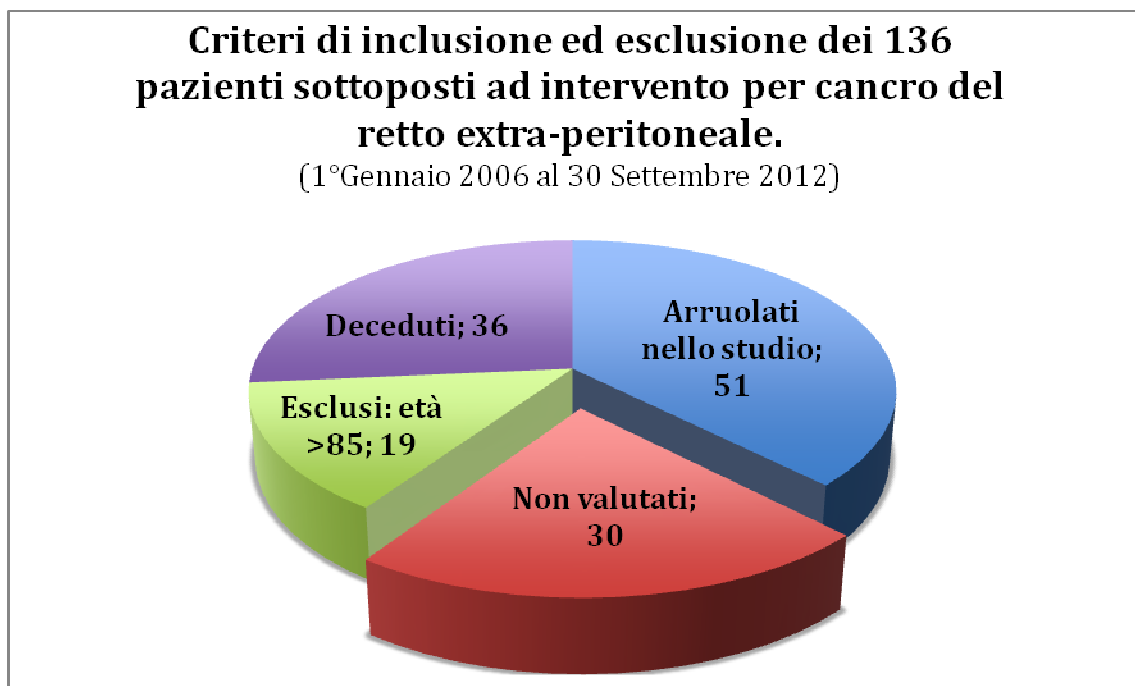
Graf.2

Gli esami preoperatori comprendevano esami ematochimici con valutazione dei markers tumorali preoperatori (CEA e Ca 19.9), Tomografia toraco-addominale, Risonanza e/o ecografia trans rettale e valutazione multidisciplinare preoperatoria per l'eventuale trattamento neoadiuvante.

I pazienti sono stati arruolati dal 2013 nel corso delle regolari visite di follow-up o contattati telefonicamente per partecipare allo studio e presentarsi così presso la nostra Unità Operativa.

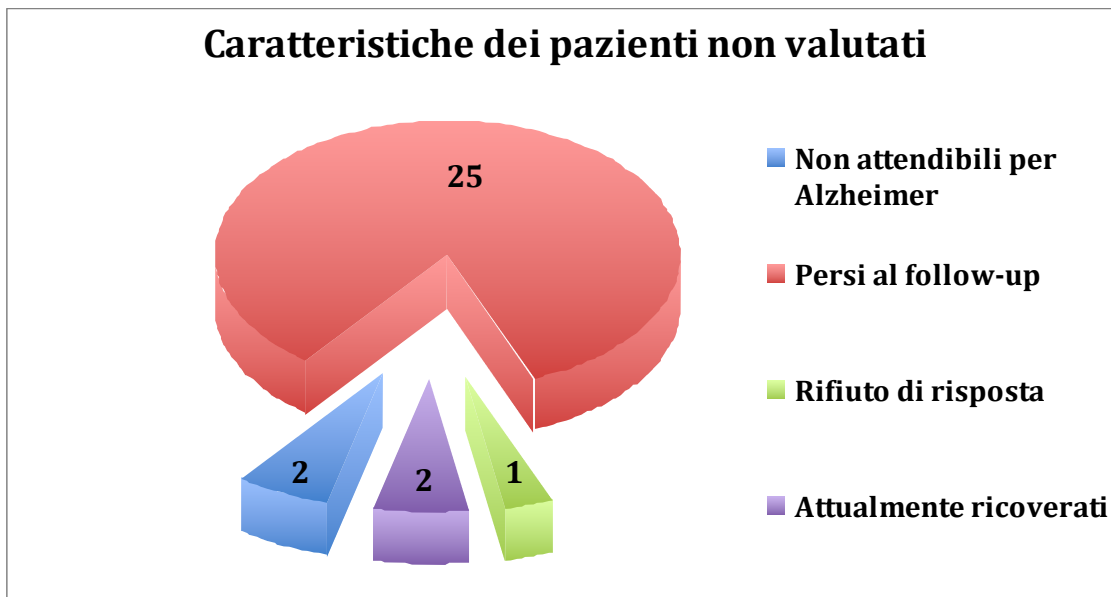
Dei 136 pazienti iniziali, sono stati esclusi 19 pazienti con età attuale superiore ad 85 anni, 36 pazienti deceduti, 2 pazienti con gravi comorbilità attuali non legate alla patologia neoplastica, 2 non attendibili per sopraggiunto morbo di Alzheimer e 25 pazienti risultati persi al follow-up o non ancora raggiungibili. Ad oggi un solo paziente non ha accettato di aderire allo studio.

Nel Grafico 3 vengono riportate le caratteristiche numeriche dello studio in base ai criteri di inclusione ed esclusione dei pazienti dal campione esaminato:



Graf. 3

Nel Grafico 4 vengono evidenziate le motivazioni del mancato arruolamento di 30 pazienti nello studio:



Graf. 4

Per la valutazione della funzionalità genito-urinaria, i pazienti sono stati invitati a compilare, nel corso della visita, questionari validati a livello internazionale di cui uno riferito alla condizione preoperatoria ed uno a quella postoperatoria, distinti per sesso. Per gli uomini sono stati utilizzati, i questionari International Prostatic Symptoms Score (IPSS)⁶⁷ ed International Index of Erectile Function - 5 (IIEF-5), mentre per le donne l'Australian pelvic questionnaire⁶⁸.

Di seguito sono riportati i questionari utilizzati nei 45 pazienti arruolati nello studio, in base al sesso.

QUESTIONARIO IPSS (International Prostatic Symptoms Score)

Il questionario IPSS, unico questionario validato in lingua italiana per questa patologia, permette una valutazione oggettiva della sintomatologia urinaria del paziente affetto da ipertrofia prostatica.

	Nessuna volta	Meno di una volta su 5	Meno della metà delle volte	Circa la metà delle volte	Più della metà delle volte	Quasi sempre
Quante volte nell'ultimo mese ha avvertito un senso di incompleto svuotamento vescicole al termine della minzione?	0	1	2	3	4	5
Nell'ultimo mese quante volte ha urinato meno di due ore dopo l'ultima minzione?	0	1	2	3	4	5
Nell'ultimo mese Le è mai capitato di dover mingere in più tempi?	0	1	2	3	4	5
Nell'ultimo mese quante volte ha avuto difficoltà a posporre la minzione?	0	1	2	3	4	5
Nell'ultimo mese quanto spesso il getto urinario Le è parso debole?	0	1	2	3	4	5
Quante volte nell'ultimo mese ha dovuto sforzarsi per iniziare ad urinare?	0	1	2	3	4	5
Nel corso dell'ultimo mese, quante volte si è alzato per andare ad urinare la notte?	0	1	2	3	4	5

PUNTEGGIO TOTALE =

Punteggio totale:

0-7 sintomatologia lieve

8-19 sintomatologia moderata

20-35 sintomatologia severa

INDICE DELLA QUALITA' DELLA VITA

	Bene	Soddisfatto	Abbastanza soddisfatto	Così Così	Relativamente Insoddisfatto	Male	Molto male
Se dovesse trascorrere il resto della Sua vita con la Sua attuale condizione urinaria, come si sentirebbe?	0	1	2	3	4	5	6

Questionario IIEF 5

A) Negli ultimi sei mesi come è stata la sua capacità di raggiungere e mantenere l'erezione?

- 0- praticamente inesistente
- 1- molto bassa
- 2- bassa
- 3- moderata
- 4- alta
- 5- molto alta

B) Negli ultimi sei mesi dopo la stimolazione sessuale quanto spesso hai raggiunto un'erezione sufficiente alla penetrazione?

- 0- non ho avuto alcuna attività sessuale
- 1- quasi mai o mai
- 2- poche volte (molto meno della metà delle volte)
- 3- qualche volta (circa la metà delle volte)
- 4- la maggior parte delle volte (più della metà delle volte)
- 5- quasi sempre o sempre

C) Negli ultimi sei mesi durante il rapporto sessuale quanto spesso è riuscito a mantenere l'erezione dopo la penetrazione?

- 0- non ho tentato di avere rapporti sessuali
- 1- quasi mai o mai
- 2- poche volte (molto meno della metà delle volte)
- 3- qualche volta (circa la metà delle volte)
- 4- la maggior parte delle volte (più della metà delle volte)
- 5- quasi sempre o sempre

D) Negli ultimi sei mesi durante il rapporto sessuale quanto è stato difficile mantenere l'erezione fino alla fine del rapporto?

- 0- non ho tentato di avere rapporti sessuali
- 1- estremamente difficile
- 2- molto difficile
- 3- difficile
- 4- abbastanza difficile
- 5- facile

E) Negli ultimi sei mesi quando ha avuto un rapporto sessuale quanto spesso ha provato piacere?

- 0- non ho tentato di avere rapporti sessuali
- 1- quasi mai o mai
- 2- poche volte (molto meno della metà delle volte)
- 3- qualche volta (circa la metà delle volte)
- 4- la maggior parte delle volte (più della metà delle volte)
- 5- quasi sempre o sempre

Sommando i punteggi ottenuti (indicati a fianco della risposta scelta), si ottiene il risultato finale:

Da 22 a 25 l'attività sessuale è da considerarsi normale.

Da 17 a 21 siamo in presenza di disfunzione erettiva lieve.

Da 12 a 16 si manifesta una disfunzione erettile lieve-moderata.

Da 8 a 11 si tratta di una disfunzione erettile moderata.

Da 5 a 7 siamo in presenza di una grave disfunzione erettile.

PAVIMENTO PELVICO – QUESTIONARIO

Nome

Data.....

Sezione urinaria

Punteggio _____ /45 = _____

1 Frequenza minzionale <i>Quante volte al giorno urini?</i> 0 fino a 7 1 tra 8-10 2 tra 11-15 3 più di 15	2 Minzione notturna <i>Quante volte urini di notte?</i> 0 0-1 1 2 2 3 3 più di 3 volte	3 Enuresi notturna <i>Bagni il letto prima di svegliarti?</i> 0 mai 1 occasionalmente - 1/settimana 2 frequentemente - >1/settimana 3 sempre – ogni notte
4 Urgenza <i>Devi affrettarti ad urinare quando hai lo stimolo?</i> 0 mai 1 occasionalmente - < 1/settimana 2 frequentemente - ≥ 1/settimana 3 sempre – ogni giorno	5 Incontinenza da urgenza <i>Hai perdite di urina quando devi correre alla toilette?</i> 0 mai 1 occasionalmente - < 1/settimana 2 frequentemente - ≥ 1/settimana 4 sempre – ogni giorno	6 Incontinenza da sforzo <i>Hai perdite di urina con colpi di tosse, starnuti, risate, sforzi?</i> 0 mai 1 occasionalmente - < 1/settimana 2 frequentemente - ≥ 1/settimana 3 sempre – ogni giorno
7 Flusso urinario debole <i>Il tuo flusso urinario è debole/prolungato/lento?</i> 0 mai 1 occasionalmente - < 1/settimana 2 frequentemente - ≥ 1/settimana 3 sempre – ogni giorno	8 Incompleto svuotamento <i>Hai una sensazione di incompleto svuotamento vescicale?</i> 0 mai 1 occasionalmente - < 1/settimana 2 frequentemente - ≥ 1/settimana 3 sempre – ogni giorno	9 Sforzo per svuotarsi <i>Hai necessità di sforzarti per svuotare la vescica?</i> 0 mai 1 occasionalmente - < 1/settimana 2 frequentemente - ≥ 1/settimana 3 sempre – ogni giorno
10 Uso di pannolini <i>Hai necessità di usare pannolini per la perdita di urina?</i> 0 mai 1 come precauzione 2 esercizio fisico/freddo 3 ogni giorno	11 Ridotta assunzione liquidi <i>Limiti l'assunzione di liquidi per ridurre le perdite di urina?</i> 0 mai 1 prima di uscire 2 moderatamente 3 sempre	12 Cistiti recidivanti <i>Hai frequenti infezioni urinarie?</i> 0 mai 1 1-3/anno 2 4-12/anno 3 >1/mese
13 Disuria <i>Hai bruciore/dolore quando urini?</i> 0 mai 1 occasionalmente - < 1/settimana 2 frequentemente - ≥ 1/settimana 3 ogni giorno	14 Impatto su vita sociale <i>La perdita di urina influenza la tua attività quotidiana (divertimento, shopping, etc.)?</i> 0 per niente 1 leggermente 2 moderatamente 3 tanto	15 Seccatura <i>La vescica è un problema per te?</i> 1 nessun problema 2 leggermente 3 moderatamente 3 tanto

Sezione prolasso

Punteggio _____ /15 = _____

16 Sensazione di prolasso <i>Hai la sensazione di qualcosa che spinge in vagina/gonfiore/sporgenza?</i> 0 mai 1 occasionalmente - < 1/settimana 2 frequentemente - ≥ 1/settimana 3 ogni giorno	17 Pressione vaginale/peso <i>Hai la sensazione di pressione/peso in vagina?</i> 0 mai 1 occasionalmente - < 1/settimana 2 frequentemente - ≥ 1/settimana 3 ogni giorno	18 Manovre minzionali <i>Devi spingere indietro il prolasso per mingere?</i> 0 mai 1 occasionalmente - < 1/settimana 2 frequentemente - ≥ 1/settimana 3 ogni giorno
19 Manovre defecatorie <i>Devi spingere indietro il prolasso per defecare?</i> 0 mai 1 occasionalmente - < 1/settimana 2 frequentemente - ≥ 1/settimana 3 ogni giorno	20 Seccatura <i>Il prolasso è un problema per te?</i> 0 nessun problema 1 leggermente 2 moderatamente 3 tanto	

Sezione intestino

Punteggio _____ /34 = _____

<p>21 Frequenza defecazione Quante volte vai d'intestino?</p> <p>0 ogni giorno o >3/settimana 0 più di una volta al giorno 1 < ogni 3 giorni 2 <1/settimana</p>	<p>22 Consistenza delle feci Qual è la consistenza abituale delle feci?</p> <p>0 soffice, compatta 1 dura, a palline 1 variabile 2 spappolata, liquida</p>	<p>23 Sforzo defecatorio Devi sforzarti tanto per defecare?</p> <p>0 mai 1 occasionalmente - < 1/settimana 2 frequentemente - ≥ 1/settimana 3 ogni giorno</p>
<p>24 Uso di lassativi Usi lassativi per defecare??</p> <p>0 mai 1 occasionalmente - < 1/settimana 2 frequentemente - ≥ 1/settimana 3 ogni giorno</p>	<p>25 Ti senti stitico?</p> <p>0 mai 1 occasionalmente - < 1/settimana 2 frequentemente - ≥ 1/settimana 3 ogni giorno</p>	<p>26 Incontinenza al gas Quando devi fare aria riesci a controllarla o la perdi anche inavvertitamente?</p> <p>0 mai 1 occasionalmente - < 1/settimana 2 frequentemente - ≥ 1/settimana 3 ogni giorno</p>
<p>27 Urgenza defecatoria Senti un'incontrollabile necessità di defecare?</p> <p>0 mai 1 occasionalmente - < 1/settimana 2 frequentemente - ≥ 1/settimana 3 ogni giorno</p>	<p>28 Incontinenza feci liquide Perdi feci liquide?</p> <p>0 mai 1 occasionalmente - < 1/settimana 2 frequentemente - ≥ 1/settimana 3 ogni giorno</p>	<p>29 Incontinenza feci solide Perdi feci solide?</p> <p>0 mai 1 occasionalmente - < 1/settimana 2 frequentemente - ≥ 1/settimana 3 ogni giorno</p>
<p>30 Defecazione incompleta Hai una sensazione di svuotamento incompleto dopo la defecazione?</p> <p>0 mai 1 occasionalmente - < 1/settimana 2 frequentemente - ≥ 1/settimana 3 ogni giorno</p>	<p>31 Defecazione ostruita Fai manovre manuali per defecare?</p> <p>0 mai 1 occasionalmente - < 1/settimana 2 frequentemente - ≥ 1/settimana 3 ogni giorno</p>	<p>32 Seccatura La defecazione è un problema per te?</p> <p>0 nessun problema 1 leggermente 2 moderatamente 3 tanto</p>

Sezione funzione sessuale

Punteggio _____ /21 = _____

<p>33 Attività sessuale Sei sessualmente attiva?</p> <p><input type="checkbox"/> no (In questo caso rispondere 34 e 42) <input type="checkbox"/> < 1/settimana <input type="checkbox"/> > 1/settimana <input type="checkbox"/> molti giorni/ogni giorno</p>	<p>34 Se no, perché no?</p> <p><input type="checkbox"/> nessun partner/ indisponibile <input type="checkbox"/> secchezza vaginale <input type="checkbox"/> dolore - prolasso <input type="checkbox"/> impedimento per prolasso</p>	<p>35 Lubrificazione sufficiente Hai una lubrificazione sufficiente durante il coito?</p> <p>0 sì 1 no</p>
<p>36 Sensazione vaginale nel coito</p> <p>0 normale - piacevole 1 minima 2 dolorosa 3 nessuna</p>	<p>37 Lassità vaginale Senti che la tua vagina è fiaccida o larga?</p> <p>0 mai 1 occasionalmente 2 frequentemente 3 sempre</p>	<p>38 Strettezza vaginale - Vaginismo Senti che la tua vagina è troppo stretta?</p> <p>0 mai 1 occasionalmente 2 frequentemente 3 sempre</p>
<p>39 Dispareunia Senti dolore durante il coito?</p> <p>0 mai 1 occasionalmente 2 frequentemente 3 sempre</p>	<p>40 Sede della dispareunia Dove senti il dolore?</p> <p>0 nessun dolore 1 all'ingresso della vagina 2 all'interno, profondamente, pelvi 3 ambedue</p>	<p>41 Incontinenza urinaria coitale Perdi urina durante il coito?</p> <p>0 mai 1 occasionalmente 2 frequentemente 3 sempre</p>
<p>42 Seccatura Queste alterazioni sessuali sono un problema?</p> <p>0 nessun problema 1 leggermente 2 moderatamente 3 tanto</p>		

L'analisi statistica è stata condotta sui dati ottenuti in modo da evidenziare le differenze osservate nella popolazione in esame prima e dopo l'intervento, studiando l'impatto delle tecniche adottate sui singoli apparati esplorati.

Il totale dei questionari, per ogni singolo apparato, è stato analizzato assumendolo ad una variabile continua; questo approccio è comunemente adottato quando si lavora con questionari validati. Le variabili continue sono state inoltre sottoposte ai test di normalità distributiva; nei casi in cui il test risultava negativo per tale distribuzione è stata adottata la statistica non parametrica (Wilcoxon - Rank test).

E' stata inoltre condotta un'analisi multivariata per valutare l'impatto di variabili indipendenti (sesso, età, TNM, distanza del tumore dall'orifizio anale) sulle funzioni studiate dai questionari; ciascuna variabile considerata è stata sottoposta a regressione logistica multinomiale.

Infine, l'analisi di sopravvivenza condotta sul campione in esame è stata eseguita con metodica Kaplan-Meier; il log-rank test è stato adottato per esplorare differenze tra i gruppi considerati.

6. Risultati

Per quanto riguarda i pazienti operati per patologie a carico del colon da Gennaio 2011 ad Agosto 2013 sono stati eseguiti i seguenti interventi:

- 100 Emicolectomie destre, di cui 72 per via laparoscopica, 10 convertite in aperto e 18 con tecnica tradizionale;
- 8 Emicolectomie destre allargate al traverso, 5 laparoscopiche, 1 convertita ed 2 con tecnica tradizionale;
- 12 Colectomie intermedie, 9 laparoscopiche, 2 convertite ed 1 con tecnica tradizionale;
- 14 Colectomie totali, 6 laparoscopiche, 4 convertite, 4 con tecnica tradizionale ed 1 colectomia subtotale open, oltre ad una colectomia residua open;
- 185 Resezioni anteriori del retto (RAR), di cui 138 per via laparoscopica, 21 convertite e 25 open; un intervento combinato con RAR laparoscopica e wedge resection per metastasi epatica sincrona con sottocostale destro. 41 RAR con Total Mesorectal Excision (TME);
- 12 Miles, 8 per via laparoscopica, 2 convertite, 2 con tecnica tradizionale;
- 11 interventi sec. Hartmann;
- 4 resezioni ileo-coliche;
- 2 procedure di escissione trans anale di polipo del retto;
- 2 anastomosi ileotrasversaria di significato palliativo;
- 10 interventi per ricanalizzazione dopo Hartmann e chiusura di colostomia trasversaria;
- 4 posizionamento di endoprotesi.

Sono stati approcciati complessivamente 272 interventi per via laparoscopica e 81 interventi con tecnica tradizionale. Dei pazienti operati con tecnica laparoscopica il 19.5% erano già stati sottoposti a pregresso o plurimi interventi per via laparotomica.

Comparando i tempi operatori fra tecnica laparoscopica ed open vengono riportati i dati suddivisi per tipo di procedura rispettivamente:

- 198,15 min (range 105-300) vs 176 min (range 160-200) per resezioni destre;
- 225,7 min (range 140-380) per resezioni anteriori del retto laparoscopiche vs 182,31 (range 150-250) con tecnica tradizionale.
- 232,5 min (range 120-360) vs 200 min (range 190-210) per interventi di colectomia intermedia;
- 260 min (range 165-330) vs 265 min con tecnica open per interventi di Miles.
- maggiori i tempi operatori per colectomia totale o subtotale con media di 465 min (range 420-510) vs 291,3 (range 190-380) min con tecnica tradizionale.

Su 272 interventi approcciati per via laparoscopica 39 sono stati convertiti in open con un tasso di conversione del 14.3%; le cause principali di conversione sono sempre rappresentate prevalentemente da difetti congeniti di rotazione o anomalie vascolari ed anatomiche, accollamento dei mesi, pregressi plurimi interventi laparotomici o stadio avanzato della neoplasia (T4 con infiltrazione di organi contigui e peritoneale), raramente ad obesità viscerale. In 3 casi la conversione è stata necessaria per motivi anestesiológicos dovuta alle comorbidità.

I tempi di degenza (Length of stay, L.O.S.), considerati come giorni di ricovero dopo l'intervento sono stati in media: 6.85 gg per gli interventi laparoscopici (senza differenze in base al tipo di intervento eseguito) e di 9.5 gg per gli interventi laparotomici. Da segnalare che nella maggior parte dei casi di conversione, quest'aspetto non ha inciso in maniera significativa sull'allungamento dei tempi di degenza postoperatoria rispetto all'intervento eseguito interamente per via laparoscopica.

Le complicanze postoperatorie intraoperatorie, o precoci, si sono verificate complessivamente nel 11.6% (41 casi). Nello specifico si sono manifestati:

- 13 casi di deiscenza anastomotica; tale complicanza ha richiesto il re intervento chirurgico ed il confezionamento di colostomia trasversaria in 12 casi e colostomia terminale in 1 caso.
- 2 casi di occlusione intestinale, di cui 1 per ernia interna, trattate chirurgicamente;
- 4 casi di sanguinamento: 1 caso con emoperitoneo e pancreatite associata in VI° giornata postoperatoria dopo RAR VL; un caso di sanguinamento dalla parete addominale in paziente sottoposto a RAR ultrabassa con ileostomia di protezione e trattata con revisione laparoscopica e toilette peritoneale. Un caso di sanguinamento anastomotico ed ematoma parietale in paziente in terapia con antiaggreganti e con sospetto quadro emofilico.

Un caso di rettorragia dopo escissione trans anale di polipi del retto.

- 1 ricovero entro 7 gg dalla dimissione per grave disidratazione e malnutrizione in paziente (80 aa) sottoposta a colectomia totale con tecnica tradizionale, trattata con terapia medica;
- 4 casi con impegno polmonare; due di questi del gruppo laparoscopico
- 8 casi di alterazioni cardiologiche, in prevalenza rappresentati da fibrillazione atriale parossistica trattata farmacologicamente ed un caso di riscontro casuale di Sindrome di Brugada; di questi casi 3 pazienti erano stati operati per via laparoscopica.
- 2 casi con manifestazione neurologica di afasia transitoria senza evidenza strumentale di lesioni permanenti;
- 5 casi con infezione delle vie urinarie o episodio di ritenzione urinaria dopo rimozione di catetere vescicale. Di questi solo due del gruppo laparoscopico.

La mortalità postoperatoria (intesa come entro 30 gg dall'intervento) è stata inferiore all'1% (2 casi).

Da segnalare che il 12.5% dei pazienti sottoposti ad intervento per via laparoscopica presentava comorbilità associate sia di origine vascolare con pregressi trattamenti di aneurisma dell'aorta addominale per via endovascolare, sia di origine cardiologica con pregressi PTCA e stenting; pazienti in terapia con

antiaggreganti o anticoagulanti, BPCO, obesità e pazienti già sottoposti a trattamento chirurgico resettivo del colon per neoplasia (35 casi).

Inoltre, in 13 casi di neoplasia del colon coesisteva un quadro di malattia diverticolare o pregressa diverticolite associata (3.7%).

Come già accennato in riferimento alla complicanza più temuta dopo intervento di resezione del colon, la deiscenza anastomotica, sono stati analizzati i risultati ottenuti dal 2006 al 2012 sui casi di resezione anteriore del retto. In letteratura è ormai chiaro che il rischio di comparsa di tale complicanza aumenta con il diminuire della distanza dell'anastomosi dal margine anale. Per tale motivo sono stati esaminati i casi di resezione anteriore del retto con total mesorectal excision per lesioni del retto extraperitoneale. I risultati sono stati inviati e presentati al I° Congresso della Chirurgia Unita Italiana – Roma, Settembre 2012.

Da Gennaio 2006 a Dicembre 2011 nella nostra Unità Operativa sono state eseguite 585 procedure chirurgiche, laparoscopiche e non, per neoplasia del colon e del retto. Le Resezioni Anteriori del Retto (RAR) complessive sono state 314 (53.67%), di cui 137 per neoplasia del retto (23.41%) e 170 per neoplasia del sigma (29.05%).

Le resezioni con TME per neoplasia del retto medio-distale sono state 75 (12.82%). Le stomie di protezione confezionate all'intervento sono state complessivamente 19 (6.05%), di cui 9 colostomie e 10 ileostomie. Tale procedura è stata posta in atto in base ad alcune condizioni preoperatorie del paziente, quali comorbilità associate o terapia neoadiuvante ovvero a difficoltà insorte intraoperatoriamente. Il tasso di deiscenza anastomotica dopo RAR è stato complessivamente del 3.82% (12/314 pz); di questi 4 pz erano stati sottoposti a resezione ultrabassa senza stomia di protezione, con un tasso di leakage del 5.33% rispetto alle sole RAR ultrabasse e di 1.27% di tutte le RAR. La deiscenza si è verificata in 7 casi eseguiti con tecnica tradizionale e 5 eseguiti per via laparoscopica. Il tasso di mortalità è stato dello 0.63%.

6.1. Risultati dello studio sulle disfunzioni dell'apparato genito-urinario

Al 30 Settembre 2013 sono stati arruolati nello studio complessivamente 51 pazienti, di cui al momento sono disponibili i dati di 45.

Dei 45 pazienti in esame 25 sono uomini e 20 sono donne, con un'età media complessiva all'intervento di 67 anni (range 51-85) e rispettivamente di 69 (range 55-81) per il sesso maschile e di 66 anni per il sesso femminile (range 51-85).

Tra i pazienti arruolati, 3 hanno eseguito l'intervento nel 2006, 6 nel 2007, 2 nel 2008, 13 nel 2009, 8 nel 2010, 8 nel 2011 e 5 nel 2012, con una media di follow-up di 41.6 mesi (range: 81-15).

Gli interventi eseguiti con tecnica tradizionale sono stati complessivamente 16 (35,5%), mentre quelli completati con tecnica laparoscopica sono stati 29 (64,5%) – (Grafico 5).

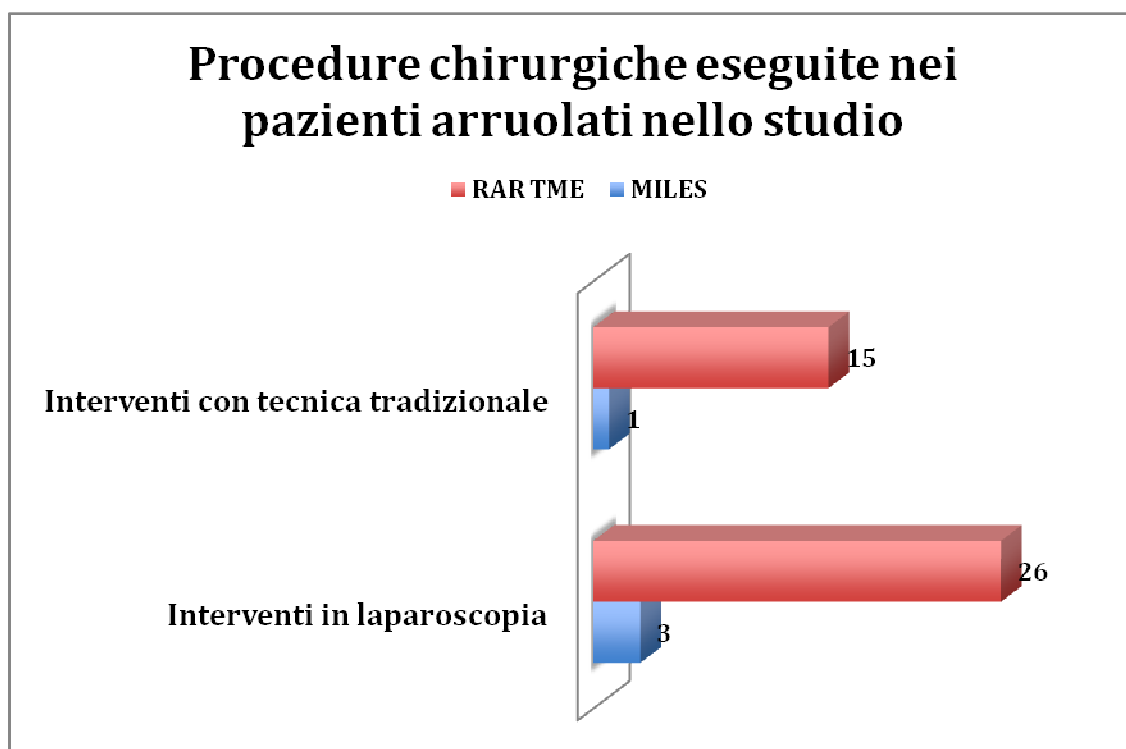
In tale suddivisione è da segnalare che a partire dal 2006 presso la SOD di Riferimento un numero sempre maggiore di interventi è stato approcciato per via laparoscopica con relativa curva di apprendimento, tanto che fino al 2008 è maggiormente rilevabile il numero di procedure convertite in aperto per ragioni di tecnica e difficoltà di esposizione. Gli interventi che successivamente sono stati eseguiti con tecnica tradizionale o convertiti hanno come motivazione principale controindicazioni anestesilogiche, lesioni avanzate o ragioni anatomiche.

La lesione iniziale del retto era localizzata nel retto basso (0-6 cm dal margine anale) in 25 pazienti (15 uomini e 10 donne) e nel retto medio (7-12 cm) in 18 pazienti (8 uomini e 10 donne).

In Tabella 7 sono riportate le caratteristiche cliniche dei pazienti arruolati nello studio:

	Tot (45)	M (25)	F (20)
Età all'intervento			
Media	68 (8,36)	69 (7,49)	66 (9,16)
Età ultimo F-UP			
Media	72 (8,06)	73 (7,85)	70 (8,28)
Stadiazione			
T			
0	8 (18%)	6 (24%)	2 (10%)
1	10 (22%)	5 (20%)	5 (25%)
2	8 (18%)	5 (10%)	3 (15%)
3	19 (42%)	9 (36%)	10 (50%)
N			
0	32 (71%)	18 (72%)	14 (70%)
1	8 (18%)	6 (24%)	2 (10%)
2	5 (11%)	1 (4%)	4 (20%)
M			
0	43 (96%)	25 (100%)	18 (90%)
1	2 (4%)	0	2 (10%)
Dukes			
A	23 (51%)	14 (56%)	9 (45%)
B	9 (9%)	4 (16%)	5 (25%)
C	11 (24%)	7 (29%)	4 (20%)
D	2 (4%)	0	2 (10%)
Tipo d' intervento			
Open	17 (38%)	7 (28%)	10 (50%)
V.L.	28 (62%)	18 (72%)	10 (50%)
Distanza dall'O.A			
Media	7 (2,7)	6 (2,82)	8 (2,36)
Comorbidità			
Nessuna	21 (47%)	12 (48%)	9 (48%)
1	9 (20%)	3 (12%)	6 (28%)
≥2	15 (33%)	10 (40%)	5 (24%)

Nel Grafico 5 viene riportata la diversa distribuzione delle procedure chirurgiche eseguite nei pazienti arruolati nello studio.



Graf. 5

La durata media dell'intervento è stata di 264,66 minuti (range, 180-470 minuti).

La chemio-radioterapia era stata eseguita per 6 pazienti, 4 uomini e 2 donne e l'ileostomia di protezione eseguita pre-RCT in un caso, per rischio di stenosi in corso di terapia, ed un'altra confezionata all'intervento.

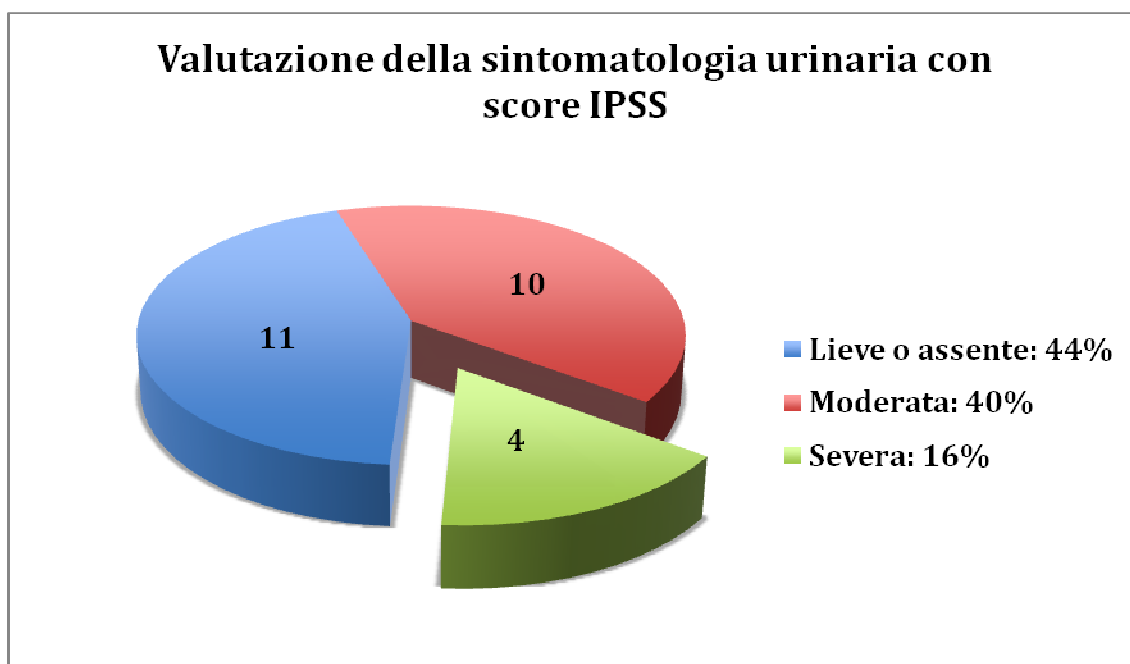
Il tasso di deiscenza è stato complessivamente dell'8,88% (12 casi su 135). Per quanto riguarda i pazienti dello studio, la deiscenza anastomotica si è verificata in tre casi. Un caso, che aveva precedentemente eseguito terapia neoadiuvante, è stato trattato con il confezionamento di ileostomia, mentre negli altri due casi è stato eseguito un intervento di Hartmann con successiva ricanalizzazione rispettivamente a distanza di 3 mesi e 9 mesi.

L'esame istologico definitivo riporta una media di lunghezza del pezzo operatorio di 27 cm (17 – 33 cm), una percentuale di escissione completa del mesoretto del 89%.

Uomini

In base allo score ricavato dal questionario IPSS si ricavano tre gradi di disfunzione urinaria (Grafico 6):

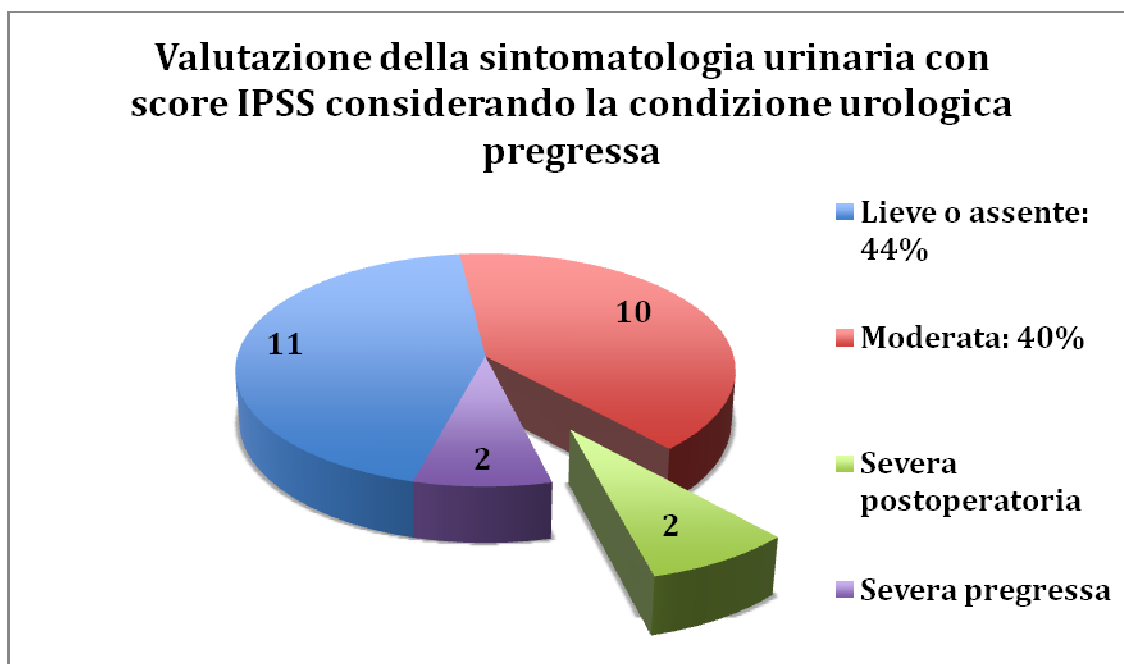
- Lieve o assente (score 0-7): 44% (11 di 25 pz)
- Moderata (score 8-19): 40% (10 di 25 pz)
- Severa (score 20-35): 16% (4 di 25 pz)



Graf. 6

I disturbi prevalentemente alterati in fase postoperatoria risultano essere Incompleto svuotamento, Nicturia e Pollachiuria con solo un caso di incontinenza che ha richiesto l'autocatereterismo nel primo anno dopo l'intervento.

Inoltre, è da segnalare che 2 dei 4 pazienti con disfunzione severa presentavano lo stesso score nel preoperatorio in seguito ad esiti di pregressi interventi urologici. Quindi, la percentuale di disfunzione di grado severo riguarda solo l'8% dei pazienti trattati (Grafico 7).



Graf. 7

Vengono riportati in Tabella 8 i valori relativi alla funzionalità urinaria preoperatoria e postoperatoria ricavati tramite analisi univariata, che riporta una diminuzione della funzionalità statisticamente significativa ($p < 0,01$).

UOMINI – INTERNATIONAL PROSTATIC SYMPTOMS SCORE (IPSS)			
	Media	Deviazione standard (σ)	<i>p</i>
Pre	6,40	6,69	< 0.01
Post	10,84	7,58	

Tab.8

Dalla Tabella 9 emergono, tramite analisi univariata, i cambiamenti relativi a ciascun item del questionario IPSS in fase pre- e postoperatoria. Modificazioni significative emergono sulle variabili “Incompleto svuotamento”, “Frequenza”, “Intermittenza”, “Getto debole” e “Sforzo iniziale”.

	Preoperatorio	Postoperatorio	p
Incompleto svuotamento	0,22 ± 0,51	1,00 ± 1,59	< 0,01
Frequenza	0,26 ± 0,54	1,35 ± 1,77	< 0,01
Intermittenza	0,13 ± 0,45	0,91 ± 1,41	< 0,01
Urgenza	0,35 ± 0,83	0,78 ± 1,27	0,63
Getto debole	0,48 ± 1,23	1,35 ± 1,96	< 0,01
Sforzo iniziale	0,22 ± 1,04	0,83 ± 1,52	<0,01
Nicturia	3,04 ± 2,42	3,30 ± 2,30	0,5

Tab. 9

D'altro canto, come specificato in precedenza, i sintomi riportati sono di grado lieve - moderato e solo 2 pazienti su 25 (8%) presentano disturbi di grado severo in fase post-chirurgica.

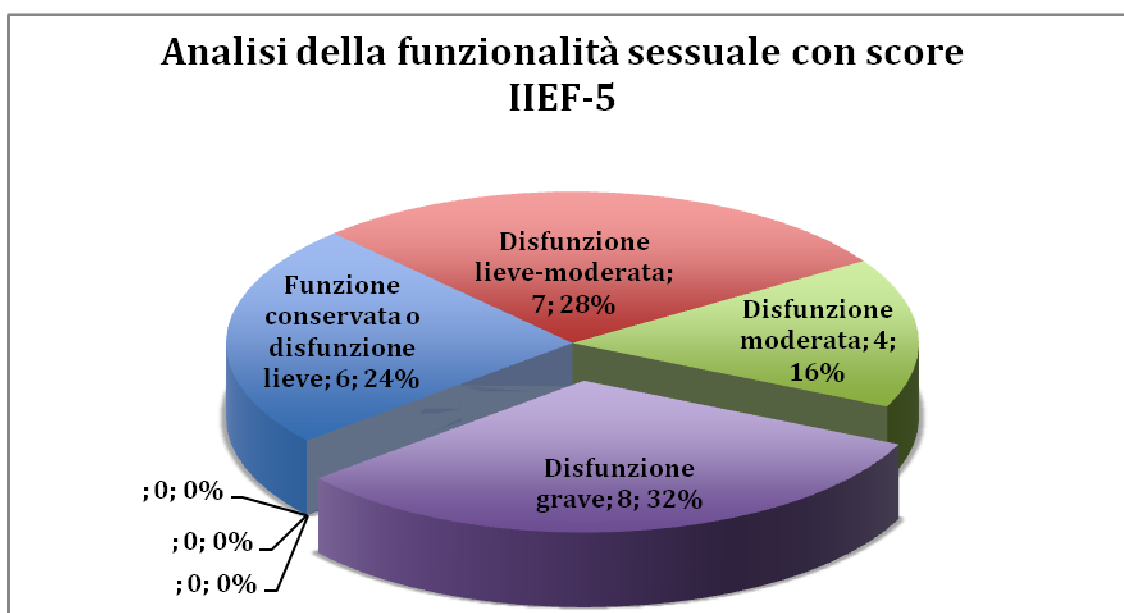
L'analisi multivariata (Tabella 10), condotta sulle variabili indipendenti e le covariate della popolazione, non ha mostrato significatività statistiche. Tuttavia l'approccio è gravato da un'alta dispersione probabilmente dovuta alla ridotta numerosità campionaria. Aumentando il numero di osservazioni si può individuare l'impatto di variabili di sicuro peso in uno score come l'IPSS (età, T, comorbidità) che attualmente non vengono rilevate. *Tab.10:*

ANALISI MULTIVARIATA SU SCORE IPSS					
	Coefficiente di regressione	Errore standard	Z score	p	95% Intervallo di confidenza
Età	-0,95	0,258	-0,368	0,718	-0,643 - 0,453
Distanza da O.A	-0,888	0,592	-1,501	0,153	-2,142-0,36
T stage	0,392	1,896	0,207	0,839	-3,628-4,412
Deiscenza	-13,180	8,121	-1,623	0,125	-30,49-4,12

In base allo score ottenuto dal campione esaminato al questionario IIEF-5 si ricavano le seguenti categorie di disfunzioni sessuali:

- Lieve (score 17 -21): 24% (6 di 25 pz)
- Lieve – Moderata (score 12 -16): 28% (7 di 25 pz)
- Moderata (score 8 -11): 16% (4 di 25 pz)
- Severa (score 0 -7): 32% (8 di 25 pz)

Nel Grafico 8 vengono riportate le percentuali osservate:



Graf.8

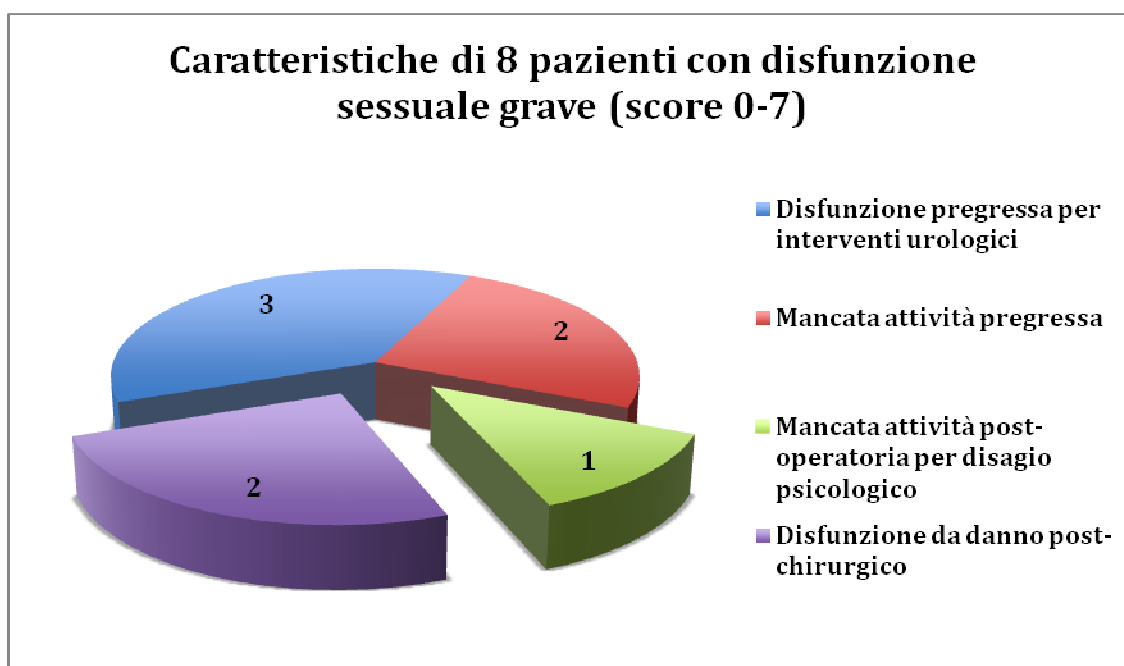
I principali sintomi riferiti interessano il calo della libido con difficoltà a mantenere l'erezione e disturbi lievi dell'eiaculazione.

Anche in questo caso è da sottolineare che in 3 casi la grave disfunzione era presente in sede preoperatoria con le stesse caratteristiche e sempre dopo precedenti procedure urologiche; in 2 casi i pazienti riferivano mancata attività pregressa rimasta immutata dopo chirurgia resettiva.

Un paziente ha riferito di aver evitato di avere rapporti dopo Amputazione addomino – perineale a causa del disagio psicologico derivato dalla presenza di colostomia definitiva. E' stato infatti maggiormente riscontrato nei pazienti di sesso maschile che le alterazioni o i disturbi descritti potrebbero essere attribuiti o peggiorati da un diverso approccio psicologico e non strettamente legati alla sola conseguenza di un danno anatomico postchirurgico.

In conclusione, tra gli 8 pazienti con disfunzione grave (score 0-7) solo 3 presentavano un effettivo peggioramento della funzionalità sessuale correlabile ad un danno anatomico post-chirurgico, risultando così una percentuale di disfunzione sessuale di grado severo nell'12% dei casi totali.

I dati appena descritti sono riportati nel Grafico 9:



Graf.9

In Tabella 11 vengono riportati i dati relativi alla funzionalità sessuale ricavati tramite analisi univariata. Al fine di rendere maggiormente attendibili i risultati, sono stati esclusi dall'analisi 4 pazienti di 25 che presentavano disturbi pregressi della funzionalità sessuale e score pre-operatorio < 5.

UOMINI – INTERNATIONAL INDEX OF ERECTILE FUNCTION 5 (IIEF-5)			
	Media	Deviazione standard (σ)	<i>p</i>
Pre	16,81	9,08	< 0,01
Post	11,90	7,52	

Tab.11

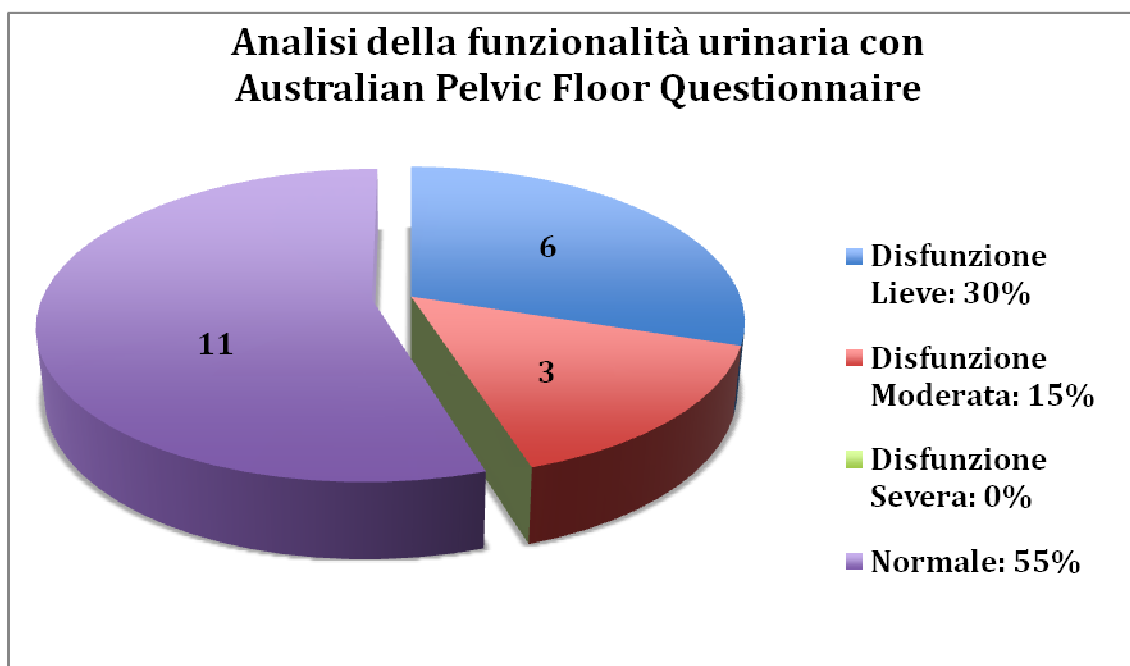
La tabella evidenzia come la media dei disturbi preoperatori sia passata da 16,81 (disfunzione erettile lieve – moderata) ad 11,90 (disfunzione erettile moderata), in maniera statisticamente significativa.

Donne

In base allo score ricavato dal questionario Australian Pelvic Floor Questionnaire, si ricavano quattro gradi di funzionalità urinaria:

- Normale (score 0-4): 55% (11 di 20 pz)
- Disfunzione Lieve (score 5-18): 30% (6 di 20 pz)
- Disfunzione Moderata (score 8-19): 15% (3 di 20 pz)
- Disfunzione Severa (score 20-35): 0% (0 di 20 pz)

Nel Grafico 10 vengono riportate le percentuali descritte.



Graf.10

L'analisi statistica condotta ha mostrato un impatto della chirurgia sul peggioramento dei sintomi descritti dalle pazienti. L'influenza della chirurgia è stata studiata confrontando il totale degli Items che compongono il questionario ed analizzato con test non parametrici assimilandolo ad una variabile continua.

L'impatto negativo dell'intervento sui sintomi urinari si verifica principalmente con l'aumento del sintomo urgenza ed incontinenza da sforzo. Queste piccole variazioni però nel campione esaminato sono associate ad uno scarso impatto sulla vita sociale.

DONNE - AUSTRALIAN PELVIC FLOOR QUESTIONNAIRE			
Tot Apparato	Media	Deviazione standard (σ)	<i>p</i>
Funzione urinaria			
Pre	5,75	5,97	< 0,01
Post	8,40	7,89	
Funzione Intestinale			
Pre	2,05	3,23	< 0,01
Post	8 00	5,41	
Prolasso			
Pre	0,78	1,66	0,89
Post	0,55	1,43	
Funzione sessuale			
Pre	1,92	4,69	0,10
Post	3,45	5,18	

Tab.12

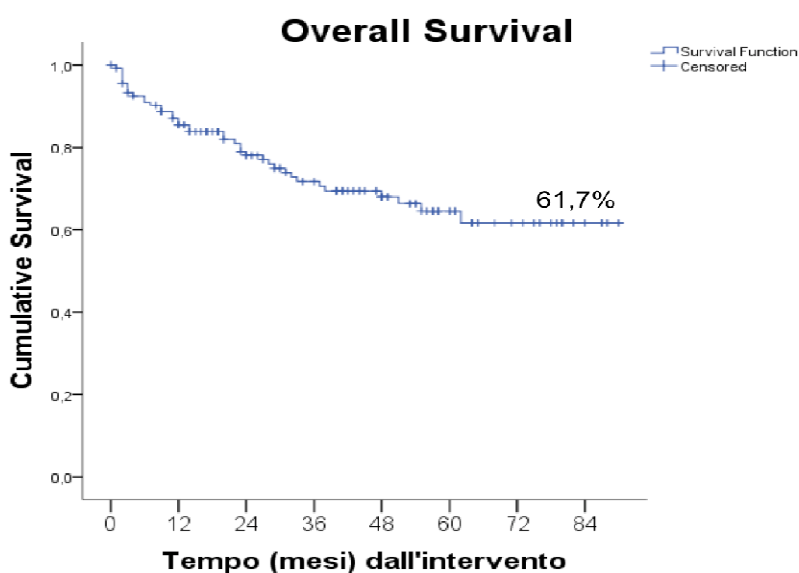
Per quanto riguarda l'aspetto sessuale, correlando lo stato funzionale postoperatorio con quello preoperatorio non vi sono differenze statisticamente significative in termini di peggioramento; tale dato è modificato soprattutto dalla ridotta attività o indisponibilità del partner. Tra i disturbi più frequentemente riportati si segnalano, comunque, dispareunia di grado lieve e secchezza vaginale con scarsa lubrificazione.

Per quel che riguarda l'associazione con prolasso, solo due casi avevano precedente prolasso di grado II e III, senza significativa modificazione.

In entrambi i sessi, parallelamente ai risultati strettamente legati alla funzionalità genito-urinaria è stato inevitabile raccogliere anche i dati della funzionalità intestinale, abbondantemente analizzati in molte casistiche perché apparentemente più inerenti all'attività chirurgica. Dai dati raccolti risultano importanti le modificazioni delle abitudini intestinali con rilevanti disturbi presenti in oltre il 70% dei pazienti. In ordine di frequenza riportiamo dall'attuale casistica:

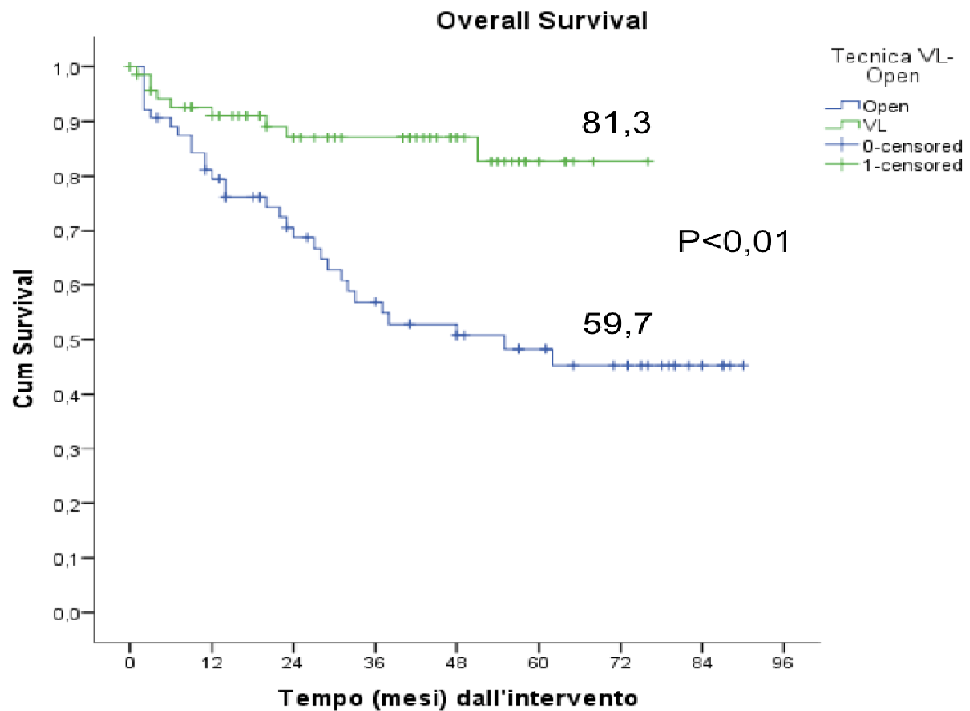
- soiling;
- senso di incompleto svuotamento;
- incontinenza ai gas;
- difficoltà di discriminazione aria - feci;
- aumento dei movimenti intestinali;
- senso di meteorismo ed alvo alternante, che richiedono l'utilizzo di farmaci sintomatici;
- incontinenza per feci liquide, specie nei pazienti trattati con radiochemioterapia preoperatoria.

Nei 136 pazienti sottoposti a chirurgia resettiva per cancro del retto è stata valutata la sopravvivenza globale a 72 mesi, risultata del 61,7%. Grafico11.



Graf.11

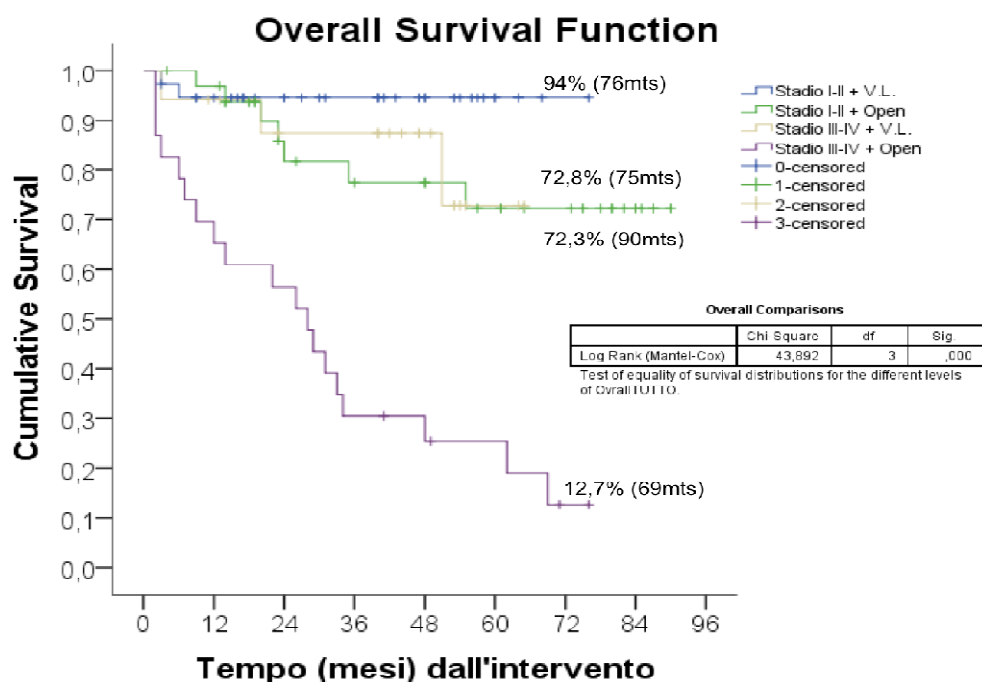
La curva di Kaplan – Meier analizzata in termini di sopravvivenza rispetto alla tecnica chirurgica (tradizionale + convertito vs VL) ha evidenziato un tasso di sopravvivenza maggiore nei pazienti trattati con tecnica laparoscopica (81,3%) rispetto a quelli approcciati con tecnica open (59,7%) ad 81 mesi dall'intervento; la differenza riscontrata tra i due gruppi risulta statisticamente significativa ($p < 0,01$).



Graf.12

Si sottolinea che la distribuzione dei parametri T, dei parametri N e dello stadio di malattia è omogenea nei due bracci esaminati.

E' stata infine condotta un'analisi di sopravvivenza per valutare l'impatto delle tecniche chirurgiche in esame (VL ed Open) in base allo stadio di malattia (Stadio I-II e Stadio III-IV Astler-Coller) dei pazienti. La sopravvivenza secondo analisi Kaplan-Meier ha mostrato una significatività statistica al log-rank test ($p < 0,01$) nel confronto dei quattro gruppi riportati nel Grafico 13, evidenziando come uno stadio precoce trattato con tecnica V.L. abbia secondo questa casistica un miglior outcome.



La distribuzione per stadi nei due gruppi trattati con tecnica open e laparoscopica non mostra all'analisi statistica differenze significative (Fisher Exact Test) per tabelle di contingenza 2x2, $p = 0,2$.

Infine, per quanto riguarda i pazienti con neoplasia gastrica sono stati approcciati in laparoscopia 20 su 75 pazienti operati, 11 procedure sono state eseguite totalmente per via laparoscopica mentre 9 sono state convertite in aperto con un tasso di conversione del 45%.

I tempi operatori delle procedure interamente laparoscopiche sono stati lievemente maggiori rispetto alla procedura tradizionale con degenza postoperatoria sostanzialmente regolare e LOS media di 8.8 giorni, sovrapponibile alla degenza postoperatoria dei pazienti trattati con tecnica tradizionale. Un caso di deiscenza anastomotica nel postoperatorio è stata trattata con posizionamento di endoprotesi.

Come precedentemente accennato, tali dati ancora non possono essere confrontati ed esaminati sia perché spesso i motivi di conversione riguardano lo stadio troppo avanzato della patologia neoplastica al momento della diagnosi ed, in ragione di ciò, anche per il numero ancora esiguo di pazienti arruolati.

7. Discussione

I risultati a breve termine di molti studi randomizzati sulla chirurgia coloretale nell'era laparoscopica riportano dati molto positivi tali da rendere tale tecnica ormai sicura ed affidabile, se eseguita da team chirurgici dedicati, soprattutto in termini di ridotto stress chirurgico, riduzione del dolore postoperatorio con ridotti tempi di degenza, più rapida ripresa della normale alimentazione e recupero funzionale migliore anche per i pazienti di età superiore agli 80 anni.

Inoltre, alcuni studi a lungo termine riportano che la tecnica laparoscopica non è inferiore alla chirurgia tradizionale in termini di sopravvivenza globale, sopravvivenza libera da malattia e tasso di recidive locali. Tali evidenze hanno quindi portato molte commissioni europee e mondiali ad indicare come idonea la tecnica laparoscopica con grado di raccomandazione A.

Se però da un lato le due tecniche sono equiparabili ed attuabili per pazienti adulti con stadio del tumore I, II e III in qualunque sede del colon e del retto, dall'altro la presenza di una o più comorbilità, obesità patologica (BMI >35%), stadio del tumore avanzato con infiltrazione degli organi adiacenti, chirurgia in urgenza sono fattori limitanti l'esecuzione di una procedura laparoscopica sicura. Tali aspetti sono quindi quelli maggiormente responsabili di conversione in aperto e possono assumere un peso nella selezione preoperatoria dei pazienti candidabili per la chirurgia laparoscopica.

Secondo alcuni studi anche la chirurgia dei tumori della flessura colica sinistra e del colon trasverso rappresentano un punto dibattuto sia per le difficoltà tecniche e quindi realizzabile in base all'esperienza del chirurgo, ma anche per i motivi di corretta asportazione delle stazioni linfonodali di pertinenza in base al tipo di resezione eseguita.

Per ciò che riguarda i tempi operatori classicamente veniva eccessivamente sottolineato un tempo chirurgico maggiore per gli interventi laparoscopici. Ma ormai è stato largamente dimostrato come, una volta superata la curva di apprendimento, la differenza fra le due procedure diventa praticamente irrisoria soprattutto in quei centri chirurgici specializzati e con alto bacino di utenza per patologia. Tali risultati sono stati inoltre osservati anche in riferimento alla chirurgia del retto⁴³.

I dati della casistica presentata rispettano prima di tutto i criteri di selezione e studio preoperatorio dei pazienti in base alle linee guida internazionali. In secondo

luogo i risultati a breve termine mettono in evidenza anche il rispetto dei principi di radicalità oncologica, grazie all'esecuzione di una tecnica chirurgica standardizzata eseguita da un'equipe dedicata.

I risultati a breve termine riportati in questa casistica rispecchiano il trend degli stessi dati presenti in letteratura. In particolare si segnala un tasso di conversione pari al 14.3%, assolutamente in linea con casistiche già pubblicate nel 2005 da Veldkamp (17%)⁴⁴, studi randomizzati COLOR-COST e CLASICC (dal 19% al 25%), e con la percentuale indicata nelle linee guida della Società italiana del 14% con un range che va dallo 0% al 42%⁴⁵. Altri dati riportano percentuali inferiori quali la casistica di Sartori presentata nel 2003 su 95 pazienti con cancro del retto che riporta un tasso del 7.2%⁴⁶, lo studio comparativo di Braga e colleghi che riportano un tasso del 5.1% su 269 pazienti⁴⁷ e lo studio di popolazione inglese pubblicato da Taylor nel 2013 che riporta un tasso di conversione < al 5%⁴⁸.

I tempi operatori, anche se leggermente più lunghi rispetto alla chirurgia open, rientrano nel range di variabilità fra 12 e 55 minuti per i tumori del colon e fra 14 e 59 minuti per i tumori del retto, riportati negli studi randomizzati ed ottenibili dopo la fase di apprendimento del chirurgo; nello specifico si segnala una differenza di 22 minuti per le resezioni coliche destre, 43 minuti per le resezioni anteriori del retto, 32 minuti per le colectomie intermedie, mentre per gli interventi di Miles si riporta un ridotto tempo medio di 5 minuti delle procedure laparoscopiche rispetto a quelle open. La maggior differenza a favore della tecnica open viene riportata solamente per le colectomie totali (465 min vs 292 min).

La ridotta degenza ospedaliera dei pazienti sottoposti ad intervento per via laparoscopica rispecchia in pieno i vantaggi sul minor stress chirurgico, il ridotto ileo paralitico postoperatorio e la rapida rialimentazione grazie anche ai nuovi protocolli di fast-track surgery, riportando in letteratura una riduzione dei tempi di degenza di 3 giorni rispetto ai pazienti sottoposti ad interventi con tecnica tradizionale.

Infine l'incidenza delle complicanze postoperatorie presentate, 11.6%, è sovrapponibile a quelle riportate in letteratura anche in termini di tipo di complicanze verificatesi. In letteratura viene riportato un range dal 8% al 15%⁴⁹; nei trial comparativi le complicanze postoperatorie non mostrano significativa differenza fra le procedura laparoscopica e quella open. Analogamente il tasso di mortalità riportato è inferiore al 1%, dove in letteratura oscilla fra l'1% ed il 2%.

Per ciò riguarda in particolare la deiscenza anastomotica si segnala un basso tasso di incidenza rispetto alla maggior parte dei dati presenti in letteratura; i dati principali si riferiscono prevalentemente ai pazienti sottoposti a resezione anteriore del retto in quanto l'incidenza di tale complicanza è più alta in tale sede. A tal proposito i dati analizzati comprendevano la casistica completa dei pazienti operati dal 2006 al 2011 presso il nostro Centro e sono stati presentati al Congresso Nazionale della Chirurgia Unita nel 2012. In tale occasione è stato anche analizzato il dibattuto tema della necessità del confezionamento della stomia di protezione per tali procedure chirurgiche e quale stomia fosse preferibile. Lo studio multicentrico randomizzato pubblicato nel 2007 riporta un tasso di incidenza di deiscenza di 10.3% dei pazienti con protezione contro 28.0%, raccomandando la derivazione temporanea per resezioni basse del retto⁵⁰ [3]. Recenti lavori di singoli centri su 77 e 130 procedure consecutive riportano un tasso di incidenza di leakage rispettivamente del 4%⁵¹ [4] e 3.8 %⁵² [5], in linea con i risultati ottenuti nel nostro centro.

L'indicazione ad eseguire una stomia derivativa è comunque raccomandata dopo una Total Mesorectal Excision (TME) per cancro del retto (GoR B: 85.7%)⁵³ [6]. Inoltre, se da un lato la stomia riduce il rischio di eventuali complicanze derivanti dalla deiscenza, dall'altro ad essa si associano complicanze, che possono manifestarsi anche nel 30% dei pazienti e che inevitabilmente incidono sulla loro qualità della vita⁵⁴ [7].

Infine, per quanto riguarda lo studio sui disturbi della funzionalità genito-urinaria, tradizionalmente la funzionalità genito-urinaria può essere modificata in conseguenza di una procedura chirurgica per trattamento del cancro del retto a causa dei danni ai nervi autonomici, a livello dello scavo pelvico e/o lungo l'aorta distale⁵⁵. Prima dell'introduzione della Total Mesorectal Excision, l'incidenza di tali complicanze era molto alta (il 30% per disfunzioni urinarie e fino al 50% per quelle sessuali)³⁴ e la percentuale variava anche in funzione dell'estensione della resezione, della tecnica chirurgica utilizzata e dell'attenzione al rispetto dei piani anatomici³⁶.

Il tipo di disfunzione dipende dal tipo di nerve sparing; in caso di lesione completa del plesso pelvico circa il 78% dei pazienti manifesta disfunzione urinaria severa con necessità di ricorrere a cateterismo a permanenza ed il 58% di questi perdono completamente la compliance vescicale.

In caso di dissezione linfonodale laterale il tasso di disfunzioni urinarie severe e sessuali si aggira intorno al 27% e dal 44 al 90% rispettivamente⁵⁶⁻⁵⁷⁻⁵⁸.

L'esecuzione di una corretta e completa escissione del mesoretto con la propria fascia, se applicabile in corso di intervento per ragioni oncologiche, è associata ad un minor rischio di recidive locali e contemporaneamente riduce l'incidenza di disturbi funzionali di grado severo.

Dai dati preliminari della nostra casistica si può confermare che i risultati ottenuti sono in linea con quelli riportati in letteratura, evidenziando per il sesso maschile una minor incidenza di disfunzioni urinarie di grado severo (8%) in coloro che in sede preoperatoria non presentavano sintomi ostruttivi prostatici, rispetto ad una percentuale maggiore di disfunzioni sessuali severe (12%).

Sartori e colleghi riportano solo un 3% di disfunzione urinaria severa; risulta invece peggiorata, in circa la metà dei pazienti del loro campione, l'erezione spontanea, mentre nel 90% è possibile ottenerla se stimolata, con un 70% dei pazienti che riesce ad ottenere un rapporto completo³⁷.

Morino⁵⁹, in una casistica di 50 uomini con età inferiore a 75 anni e trattati esclusivamente con tecnica laparoscopica, riporta ugualmente una disfunzione sessuale severa nel 31% dei casi; mentre Quah⁶⁰ e Jayne⁶¹ riportano una percentuale rispettivamente del 41% e del 48% in due serie comparative fra tecnica open e laparoscopica riportando un tasso maggiore di complicanze proprio nel gruppo laparoscopico.

A tale proposito, ancora non è chiaro se una tecnica sia superiore all'altra in termini di maggior incidenza di disfunzioni uro-genitali e le casistiche presenti in letteratura riportano dati contrastanti.

Sicuramente, se da un lato la tecnica laparoscopica rende la dissezione più precisa grazie alla magnificazione dell'immagine e permette di vedere in uno spazio chirurgico limitato come la pelvi con l'utilizzo di un'ottica a 30°, dall'altro richiede una specifica e più lunga curva di apprendimento, maggior esperienza da parte del team chirurgico (anche per manovrare gli strumenti per eseguire l'anastomosi in una pelvi stretta) e probabilmente una maggior selezione dei casi in sede preoperatoria. Pertanto, i dati negativi per la tecnica laparoscopica riportati da Quah e Jayne potrebbero essere

attribuiti al fatto che era stato trattato un numero maggiore di casi avanzati o tumori molto distali che avevano richiesto l'esecuzione di procedure di Miles o maggior demolizione per ottenere R0, come affermato anche dagli stessi autori.

I risultati a breve termine del trial multicentrico randomizzato per il trattamento del cancro del retto (COLOR II), pubblicati nel Marzo 2013, riportano una completa sovrapponibilità dei risultati fra tecnica laparoscopica ed open in termini di radicalità oncologica e resecabilità delle lesioni con una percentuale del 90% di escissione completa del mesoretto e margini liberi dalla neoplasia; inoltre l'approccio laparoscopico è associato a tassi di incidenza sovrapponibili alla tecnica tradizionale in termini di complicanze intraoperatorie, morbilità e mortalità perioperatoria ¹⁰. I dati sulle disfunzioni urinarie e sessuali raccolti in questo trial non sono ancora disponibili e saranno pubblicati con i risultati a lungo termine.

Nella nostra casistica emerge una sostanziale differenza in termini di sopravvivenza globale tra la tecnica tradizionale e laparoscopica, a favore di quest'ultima. Questo dato, come riportato in letteratura, potrebbe trovare spiegazione in parte nel fatto che la tecnica tradizionale o la necessità di conversione sia necessaria nei pazienti con neoplasia in stadio avanzato e/o con aderenze ed in parte per i numeri dell'attuale campione esaminato.

L'approccio laparoscopico per il trattamento del cancro del retto è comunque riportato anche dalle linee guida dell'European Association for Endoscopic Surgery (EAES) con grado di raccomandazione A.

Per quanto riguarda la sfera sessuale, nella nostra casistica, tra gli 8 pazienti con disfunzione grave (score 0-7) solo 3 presentano un effettivo peggioramento della funzionalità sessuale correlabile ad un danno anatomico post-chirurgico associato o meno alla componente psicologica, risultando così una percentuale di disfunzione di grado severo nel 12% dei casi totali.

Un aspetto da considerare, infatti, è che una normale attività dipende non solo da fattori fisici, ma anche psicologici. In particolar modo, in letteratura è dimostrato che un notevole impatto può derivare dalla preoccupazione del paziente riguardante la consapevolezza della propria condizione di malattia; inoltre, da alcuni studi, emerge che i pazienti portatori di una colostomia definitiva in seguito ad Amputazione addomino-

perineale o con stomia di protezione temporanea presentano una bassa considerazione della propria immagine corporea e riferiscono maggior disagio, stress psicologico e difficoltà di socializzazione rispetto ai pazienti senza stomia cutanea⁶².

Tale discomfort nei pazienti stomizzati rende ancor più difficile l'eventuale recupero della funzionalità sessuale dopo chirurgia resettiva; in letteratura è riportato un lasso di tempo entro il primo anno dall'intervento in cui è possibile un parziale recupero funzionale; dopo tale periodo un ulteriore miglioramento risulta improbabile⁶².

A differenza di quanto pubblicato in alcune casistiche che analizzano i risultati solo per pazienti di sesso maschile, i dati della nostra casistica includono pazienti di entrambi i sessi e risultano in linea con i dati disponibili in letteratura.

Le indagini sull'aspetto funzionale dopo chirurgia rettale per il sesso femminile sono limitati. Nel 2008 Böhm e colleghi riportano su una casistica di 26 donne, di cui 15 trattate con resezione del retto con Total Mesorectal Excision ed 11 per resezione colica, un peggioramento della funzionalità sessuale e gravi disturbi della continenza fecale nel gruppo trattato con TME, mentre risulta conservata la funzionalità urinaria nei due gruppi⁶³.

Per quanto riguarda la sfera sessuale nella donna, i dati della letteratura riportano prevalenti alterazioni della lubrificazione con calo della libido e dispaurenia in percentuali variabili, ma anche in questo caso le alterazioni non risultano dipendenti dalla tecnica eseguita⁶⁴.

Nel 2012, una review dei dati disponibili in letteratura conclude che circa un terzo delle donne di età compresa fra 50 e 70 anni riferiscono un calo del desiderio ed altri problemi sessuali nell'ordine del 60%, dopo trattamento chirurgico per cancro del retto. L'analisi della qualità di vita (QoL) migliora con la sopravvivenza.

Le alterazioni riportate nella nostra casistica, sia per l'attività urinaria che per la sfera sessuale, sono sovrapponibili a quelle elencate da Mc Glone e colleghi e riguardano complessivamente il 45% circa dei casi esaminati con una prevalenza delle disfunzioni di grado lieve e moderato che presentano scarso impatto sulla vita sociale.

Oltre alle modificazioni della funzioni genito-urinaria, gli interventi di Resezione Anteriore del Retto con nerve sparing technique modificano inevitabilmente anche la fisiologia anorettale⁶⁵.

La letteratura riporta la comparsa, nel 10-20% dei casi, di disordini della defecazione comunemente raggruppati sotto il nome di “Sindrome da Resezione Anteriore”; in alcune esperienze l’incidenza è del 70%. La frequenza dei disturbi sembra aumentare in proporzione all’avvicinamento dell’anastomosi allo sfintere anale; infatti, diversi studi riportano per l’anastomosi colo-ale il più alto tasso d’incidenza di difetti della continenza (30%) rispetto a tutti gli altri confezionamenti anastomotici⁶⁵.

Nella nostra personale esperienza l’incidenza di Sindrome da Resezione Anteriore è in linea con i dati riportati in letteratura. Dai dati ottenuti nel campione femminile con il questionario “Australian pelvic floor questionnaire” non emerge una grave perdita della continenza; in ordine di frequenza, i disturbi maggiormente riscontrati sono: soiling, senso di incompleto svuotamento, parziale difficoltà a trattenere feci liquide ed incapacità di discriminare l’aria dalle feci. A tali sintomi si associa un aumentato meteorismo.

Tali risultati sono sovrapponibili ai sintomi descritti anche nel sesso maschile.

Ad oggi, non esiste un gold standard per il trattamento della Sindrome da Resezione Anteriore; il razionale è quello di approcciare la malattia inizialmente con terapia conservativa (farmaci, trattamento riabilitativo, neuromodulazione sacrale) e di considerare solo in caso di fallimento di quest’ultima un eventuale trattamento chirurgico.

8. Conclusioni

In conclusione, come confermato dalle evidenze scientifiche presenti in letteratura, si può affermare che la tecnica laparoscopica per il trattamento del cancro del colon e del retto non è inferiore alla tecnica tradizionale in termini di risultato chirurgico, oncologico, sopravvivenza e tasso di recidive. Richiede, altresì, una diversa curva di apprendimento e questo vale ancora di più per la chirurgia del retto. Per tale motivo è altrettanto importante che le procedure siano eseguite presso Centri ad alta frequenza di casi, secondo una tecnica il più possibile standardizzata e da un'equipe esperta.

Anche dai dati della nostra casistica si può concludere che tali procedure chirurgiche sono sicure ed affidabili, se eseguite secondo una procedura standardizzata ed attuata da un'equipe chirurgica dedicata. Se rispettati questi presupposti si rendono ancora più evidenti i vantaggi a breve termine propri della chirurgia laparoscopica, a discapito di un leggero aumento dei tempi operatori.

Anche i risultati oncologici a breve e lungo termine della casistica rendono ragione della sovrapponibilità e riproducibilità della tecnica con promettenti risultati in termini di migliore sopravvivenza a lungo termine e "quality of life", soprattutto per i pazienti con stadio precoce di malattia.

Inoltre, nel trattamento chirurgico specifico del cancro del retto extraperitoneale l'obiettivo primario è quello di conseguire un buon risultato oncologico garantendo, allo stesso tempo, la miglior ripresa funzionale post-operatoria.

Lo sviluppo delle tecniche chirurgiche, l'introduzione di nuove tecnologie e la revisione delle linee guida, hanno permesso di eseguire procedure in grado di mantenere intatti i piani anatomici nel rispetto dei principi di radicalità oncologica e di ridurre il discomfort del paziente ed il tasso di recidive locali, migliorando la sopravvivenza globale.

Nonostante il miglioramento dell'outcome dei pazienti, appare evidente che la chirurgia resettiva del retto sia ancora gravata da un alto tasso di complicanze a breve ed al lungo termine, in particolare recidive locali di malattia e modificazioni della funzionalità genito-urinaria conseguenti ad un danneggiamento dei plessi nervosi competenti. L'incidenza delle disfunzioni urinarie e sessuali è strettamente dipendente

dall'estensione della resezione, dalla tecnica chirurgica utilizzata e dall'esperienza del chirurgo.

Il nostro studio, in accordo con i dati riportati in letteratura, evidenzia la comparsa d'inevitabili modificazioni della funzionalità urinaria e sessuale nei pazienti esaminati.

Rimane dibattuto il ruolo della laparoscopia nel trattamento di questa categoria di pazienti e nel raggiungimento degli obiettivi chirurgici rispetto alla chirurgia tradizionale.

Nel campione esaminato non emerge nessuna differenza statistica in base alla tecnica utilizzata, laparoscopica o tradizionale, per quanto concerne l'incidenza delle lesioni nervose.

D'altro canto è ormai evidente che il decorso postoperatorio dei casi trattati per via laparoscopica è migliore grazie ad una ripresa più rapida della canalizzazione, all'alimentazione precoce, al minor dolore e alla dimissione in tempi più brevi. La tecnica laparoscopica richiede, però, anche una diversa curva di apprendimento e questo vale ancora di più per la chirurgia del retto. Per tale motivo è altrettanto importante che le procedure siano eseguite presso Centri ad alta frequenza di casi, secondo una tecnica il più possibile standardizzata e da un'equipe esperta e dedicata.

È nostra intenzione ampliare la casistica, potenziare le attività di recupero dei pazienti momentaneamente persi al follow-up e proporre i questionari specifici preoperatoriamente a scopo prospettico.

Il passo successivo sarà quello di selezionare i pazienti con punteggio riferibile ad evidenti lesioni nervose post-chirurgiche per sottoporli a questionari validati di secondo livello quali l'International Consultation on Incontinence Questionnaire (ICIQ-SF) per l'incontinenza urinaria in entrambi i sessi ed il Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) per la funzionalità intestinale.

Infine è auspicabile, nell'immediato futuro, ampliare il pool di domande attualmente utilizzate nel corso dei controlli di follow-up ed inserire questionari specifici per la funzionalità genito-urinaria nonché i moduli relativi alla qualità di vita secondo il modello "EORTC QLQ-CR 38 Questionnaire"⁶⁶.

Bibliografia

- ¹. Jacobs M, Verdeja JC, Goldstein HS. “Minimally invasive colon resection (laparoscopic colectomy)”. *Surg Laparosc Endosc* 1991; 1: 144-50.
- ². Berends FJ, Kazemier G, Bonjer HJ, Lange JF. “Subcutaneous metastases after laparoscopic colectomy”. *Lancet*. 1994 Jul 2; 344(8914): 58.
3. Poon JT, Law WL. “Laparoscopic resection for rectal cancer: a review”. *Ann Surg Oncol*. 2009 Nov;16(11): 3038-47.
4. Row D, Weiser MR. “An update on laparoscopic resection for rectal cancer”. *Cancer control* 2010; 17: 16-24.
5. Aziz O, Constantinides V, Tekkis PP, Athanasiou T, Purkayastha S, Paraskeva P, Darzi AW, Heriot AG. “Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: a meta-analysis”. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 413-424.
6. The Clinical Outcomes of Surgical Therapy (COST) Study Group. “A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer”. *N Engl J Med* 2004; 350: 2050-2059.
- 6b. J. Fleshman, D.J Sargent, E. Green et al., “Laparoscopic colectomy for cancer is not inferior to open surgery based on 5-year data from the COST Study Group trial”. *Annals of Surgery* vol. 246, no 4, pp 655-662, 2007.
7. The Colon Cancer Laparoscopic or Open Resection (COLOR) Study Group. “Laparoscopic surgery for colon cancer: short-term outcomes of a randomised trial”. *Lancet Oncol* 2005; 6: 477-84.
8. Guillou PJ, Quierke P, Thorpe H et al. “Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomised controlled trial”. *Lancet Oncol* 2005; 365: 1718-26.
9. Jayne DG, Guillou PJ, Thorpe H et al. “Randomized trial of laparoscopic-assisted resection of colorectal carcinoma: 3-year results of the UK MRC CLASICC Trial Group. *J Clin Oncol* 2007 Jul 20; 25(21): 3061-8.
10. Van der Pas MH, Haglind E, Cuesta MA, Fürst A, Lacy AM, Hop WC, Bonjer HJ; Colorectal cancer Laparoscopic or Open Resection II (COLOR II) Study Group. “Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer (COLOR II): short-term outcomes of a randomised, phase 3 trial”. *Lancet Oncol*. 2013 Mar;14(3):210-8.
11. Ries LAG HD, Krapcho M, Mariotto A et al, eds SEER cancer statistics review. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 1975-2003.

-
12. JNCCN - Journal of the National Comprehensive Cancer Network 2012; 10: 1528-1564. "Rectal cancer, Clinical Practice Guidelines in Oncology".
 13. B.L. Green, H.C. Marshall, F. Collinson, P. Quierke, P. Guillou, D.G. Jayne and J.M. Brown. "Long-term follow-up of the Medical research council CLASICC trial of conventional versus laparoscopically assisted resection in colorectal cancer". Br J Surg 2013; 100: 75-82.
 14. The Colon Cancer Laparoscopic or Open Resection (COLOR) Study Group. "Survival after laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: long-term outcome of a randomised clinical trial". Lancet Oncol 2009; 10: 44-52.
 15. Peeters KC, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Kranenbarg EK, Putter H, Wiggers T, Rutten H, Pahlman L, Glimelius B, Leer JW, van de Velde CJ; Dutch Colorectal Cancer Group. "The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma". Ann Surg. 2007 Nov; 246(5): 693-701.
 16. Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. "The mesorectum in rectal cancer surgery - the due to pelvic recurrence?" Br J Surg 1982; 69:613-16.
 17. Simunovic M, Sexton R, Rempel E, Moran BJ, Heald RJ. 2003. "Optimal preoperative assessment and surgery for rectal cancer may greatly limit the need for radiotherapy". Br J Surg 90:999-1003.
 18. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, Martus P, Tschmelitsch J, Hager E, Hess CF, et al 2004. "Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer". N. Engl. J. Med. 351:1731-1740.
 19. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, Sabbaga J, Ribeiro U, Silva e Sousa AH, Campos FG, Kiss DR, Gama-Rodrigues J. 2004. "Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results". Ann. Surg. 240:711-7; discussion 717-8.
 20. Colette L, Bosset JF, den Dulk M et al. "Patients with curative resection of cT3-4 rectal cancer after preoperative radiotherapy or radiochemotherapy: does anybody benefit from adjuvant fluorouracil-based chemotherapy? A trial of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology Group". J Clin Oncol 2007; 25: 4379-4386.
 21. Smith KD, Tan D, Das P et al. "Clinical significance of acellular mucin in rectal adenocarcinoma patients with pathologic complete response to preoperative chemoradiation". Ann Surg 2010; 251: 261-264.
 22. Rullier E, Laurent C. "Risk factors for anastomotic leakage", 1998.
 23. F. Rondelli. "Metanalysis", 2009.

-
24. Peeters KC, Tollenaar RA, “Risk factors”, 2005.
 25. Chand M, “Timely closure”, 2008.
 26. Matthiessen P, Hallbook O. “Defunctioning stoma randomized multi center trial”, 2007.
 27. D.B Vodusek. “Anatomy and neurocontrol of the pelvic floor”. *Digestion* 2004; 69: 87-92.
 28. Tizzani A, Frea B, Piana P. “Urologia”. Edizioni Minerva Medica, 2011.
 29. The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition. 2000
 30. Miles WE. “A method of performing abdominoperineal excision for carcinoma of the rectum and of the terminal portion of the pelvic colon”. *Lancet* 1908;2:1812–1813
 31. Nagpal K, Bennet N. “Colorectal surgery and its impact on male sexual function”. *Curr Urol Rep* 2010; 14: 279 – 284.
 32. William NS, Johnston D. “Survival and recurrence after sphincter saving resection and abdominoperineal resection for carcinoma of the middle third of the rectum”. *Br J Surg* 1984;71(4): 278 – 282.
 33. William NS, Durdey P, Johnston D. “The outcome following sphincter-saving resection and abdominoperineal resection for low rectal cancer”. *Br J Surg* 1985;72(8):595 – 598.
 34. Fazio VW, Fletcher J, Montague D. “Prospective study of the effect of resection of the rectum on male sexual function”. *World J Surg.* 1980;4:149–52.
 35. Santangelo ML, Romano G, Sassaroli C. Sexual function after resection for rectal cancer. *Am J Surg.* 1987;154:502–4.
 36. Heald RJ. “A new approach to rectal cancer”. *Br J Hosp Med.*1979; 22: 277–81.
 37. Sartori C.A, Sartori A, Vigna S, Occhipinti R, Baiocchi G.L. “Urinary and sexual Disorders after laparoscopic TME for rectal cancer in males”. *J Gastrointest Surg* 2011; 15: 637 – 643.
 38. Schover. “Enhancing sexual desire after cancer”. In: *Sexuality and Fertility after Cancer* 1997; USA: John Wiley & Sons.
 39. Smith DS, Carvalhal GF, Schneider K, Krygiel J, Yan Y, Catalona WJ. “Quality-of-life outcomes for men with prostate carcinoma detected by screening”. *Cancer* 2000;88 (6):1454–63.

-
40. Stanford JL, Feng Z, Hamilton AS, Gilliland FD, Stephenson RA, Eley JW, et al. "Urinary and sexual function after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: the prostate cancer outcomes study". *New England Journal of Medicine* 2000;283(3):354–60.
41. Talcott JA, Rieker P, Clark JA, Propert KJ, Weeks JC, Beard CJ, et al. "Patient-reported symptoms after primary therapy for early prostate cancer: results of a prospective cohort study". *Journal of Clinical Oncology* 1998;16(1):275–83.
42. Walsh PC, Epstein JI, Lowe EC. "Potency following radical prostatectomy with wide unilateral excision of the neurovascular bundle". *Journal of Urology* 1987;138:823–7.
43. Morneau M, Boulanger J, Charlebois P, Latulippe JF, Lougnarath R, Thibault C, Gervais N; Comité de l'Évolution des Pratiques en Oncologie. Laparoscopic versus open surgery for the treatment of colorectal cancer: a literature review and recommendations from the Comité de l'évolution des pratiques en oncologie. *Can J Surg.* 2013 Oct;56(5):297-310.
44. Veldkamp R, Kuhry E, Hop WC, Jeekel J, Kazemier G, Bonjer HJ, Haglund E, Pahlman L, Cuesta MA, Msika S, Morino M, Lacy AM; Colon cancer Laparoscopic or Open Resection Study Group (COLOR). Laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: short-term outcomes of a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2005 Jul;6(7):477-84.
45. Sartori CA, D'Annibale A, Cutini G, Senargiotto C, D'Antonio D, Dal Pozzo A, Fiorino M, Gagliardi G, Franzato B, Romano G. Laparoscopic surgery for colorectal cancer: clinical practice guidelines of the Italian Society of Colo-Rectal Surgery. *Tech Coloproctol.* 2007 Jun;11(2):97-104. Epub 2007 May 25.
46. Sartori CA, Franzato B, Dal Pozzo A, Balduino M, Di Giuro G (2003). The role of laparoscopic surgery in the treatment of advanced rectal cancer. *Proceedings of the Italian Society of Surgery*, vol.1, pp 361-372.
47. Braga M, Vignali A, Gianotti L, Zuliani W, Radaelli G, Gruarin P, Dellabona P, Di Carlo V. Laparoscopic versus open colorectal surgery: a randomized trial on short-term outcome. *Ann Surg.* 2002 Dec;236(6):759-66; discussion 767.
48. Taylor EF, Thomas JD, Whitehouse LE, Quirke P, Jayne D, Finan PJ, Forman D, Wilkinson JR, Morris EJ. Population-based study of laparoscopic colorectal cancer surgery 2006-2008. *Br J Surg.* 2013 Mar;100(4):553-60. doi: 10.1002/bjs.9023. Epub 2013 Jan 3.
49. Chapman AE, Levitt MD, Hewett P, Woods R, Sheiner H, Maddern GJ. Laparoscopic-assisted resection of colorectal malignancies: a systematic review. *Ann Surg.* 2001 Nov;234(5):590-606.

-
50. Defunctioning stoma reduces symptomatic anastomotic leakage after low anterior resection of the rectum for cancer: a randomized multicenter trial. Matthiessen P, Hallböök O, Rutegård J, Simert G, Sjødahl R. *Ann Surg*. 2007 Aug;246(2):207-14.
51. Evaluation of diverting ileostomy in laparoscopic low anterior resection for rectal cancer. Karahasanoglu T, Hamzaoglu I, Baca B, Aytac E, Erenler I, Erdamar S. *Asian J Surg*. 2011 Apr;34(2):63-8.
52. Laparoscopic surgery for rectal cancer: a single-centre experience of 120 cases. Good DW, O'Riordan JM, Moran D, Keane FB, Eguare E, O'Riordain DS, Neary PC. *Int J Colorectal Dis*. 2011 Oct;26(10):1309-15. Epub 2011 Jun 24.
53. Laparoscopic extraperitoneal rectal cancer surgery: the clinical practice guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES). Siegel R, Cuesta MA, Targarona E, Bader FG, Morino M, Corcelles R, Lacy AM, Pählman L, Haglind E, Bujko K, Bruch HP, Heiss MM, Eikermann M, Neugebauer EA; European Association for Endoscopic Surgery (EAES). *Surg Endosc*. 2011 Aug;25(8):2423-40. Epub 2011 Jun 24.
54. Morbidity and complications of protective loop ileostomy. Giannakopoulos GF, Veenhof AA, van der Peet DL, Sietses C, Meijerink WJ, Cuesta MA. *Colorectal Dis*. 2009 Jul;11(6):609-12. Epub 2008 Oct 1.
55. Staudacher C, Vignali A. "Laparoscopic surgery for rectal cancer: the state of the art". *World Gastrointest Surg* 2010 September 27; 2(9): 275 – 282.
56. Hojo K, Vernava Al, Sugigara K, Katumata K. "Preservation of urine voiding and sexual function after rectal cancer surgery". *Dis Colon Rectum* 1991; 34, 532 – 539.
- 57 Akasu T, Sugihara K, Moriya Y "Male urinary and sexual function after mesorectal excision alone or in combination with extended lateral pelvic lymph node dissection for rectal cancer". *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 2779 – 86.
58. Kyo K, Sameshima S, Takahashi M, Furugori T, Sawada T. "Impact of autonomic nerve preservation and lateral node dissection on male urogenital function after total mesorectal excision for lower rectal cancer". *World J Surg* 2006; 30: 1014 – 1019.
59. Morino M, Parini U, Allaix M.E, Monasterolo G, Brachet Contul R, Garrone C. "Male sexual and urinary function after laparoscopic total mesorectal excision". *Surg Endosc* 23: 1233 – 1240.
60. Quah HM, Jayne DG, Eu KW, Seow – Choen F (2002) "Bladder and sexual dysfunction following laproscopically assisted and conventional open mesorectal resection for cancer". *Br J Surg* 89: 1551 – 1556.
61. Jayne DG, Brown JM, Thorpe H, Walker J, Quirke P, Guillou PJ (2005). "Bladder and sexual function following resection for rectal cancer in a randomized clinical trial of laparoscopic versus open technique". *Br J Surg* 92: 1124 – 1132.

-
62. E. Caraceni, A. Marronaro. “Disfunzione erettiva dopo chirurgia del colon retto” AISTOM.
63. Bohm g, Kirschner – Hermanns R, Decius A, Heussen N, Schumpelick V, Willis S (2008). “Anorectal, bladder and sexual function in females following colorectal surgery for carcinoma”. *Int J Colorectal Dis* 23: 893 – 900.
64. Mc Glone E.R, Khan Omar, Flashman K, Khan J, Parvaiz A. “Urogenital function following laparoscopic and open rectal cancer resection: a comparative study”. *Surg Endosc* 2012. 26: 2559 – 2565.
65. Pucciani F. “ A review on functional results of sphincter-saving surgery for rectal cancer: the anterior resection syndrome”. *Updates Surg.* 2013 Jun 11.
66. Uwer L, Rotonda C, Guillemin F, Miny J, Kaminsky MC, Mercier M, Tournier-Rangeard L, Leonard I, Montcuquet P, Rauch P, Conroy T. “Responsiveness of EORTC QLQ-C30, QLQ-CR38 and FACT-C quality of life questionnaires in patients with colorectal cancer”. *Health Qual Life Outcomes.* 2011 Aug 22;9:70.
67. Barry MJ, Fowler FJ Jr, O’Leary MP, Bruskewitz RC, Holtgrewe HL, Mebust WK, Cockett AT. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The Measurement Committee of the American Urological Association. *Journal of Urology* 1992 Nov;148(5):1549-57.
68. Baessler K, O’Neill SM, Maher CF, Battistutta D. “Australian pelvic floor questionnaire: a validated interviewer-administered pelvic floor questionnaire for routine clinic and research”. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2009 Feb;20(2):149-58.
69. C.A Sartori, M. Minni, G. Pesce. “Chirurgia del colon e del retto”.

1. Jacobs M, Verdeja JC, Goldstein HS. “Minimally invasive colon resection (laparoscopic colectomy)”. *Surg Laparosc Endosc* 1991; 1: 144-50.

2. Berends FJ, Kazemier G, Bonjer HJ, Lange JF. “Subcutaneous metastases after laparoscopic colectomy”. *Lancet*. 1994 Jul 2; 344(8914): 58.

⁵⁰ *Defunctioning stoma reduces symptomatic anastomotic leakage after low anterior resection of the rectum for cancer: a randomized multicenter trial*. Matthiessen P, Hallböök O, Rutegård J, Simert G, Sjødahl R. *Ann Surg*. 2007 Aug;246(2):207-14.

⁵¹ *Evaluation of diverting ileostomy in laparoscopic low anterior resection for rectal cancer*. Karahasanoglu T, Hamzaoglu I, Baca B, Aytac E, Erenler I, Erdamar S. *Asian J Surg*. 2011 Apr;34(2):63-8.

⁵² *Laparoscopic surgery for rectal cancer: a single-centre experience of 120 cases*. Good DW, O’Riordan JM, Moran D, Keane FB, Eguare E, O’Riordain DS, Neary PC. *Int J Colorectal Dis*. 2011 Oct;26(10):1309-15. Epub 2011 Jun 24.

⁶ Laparoscopic extraperitoneal rectal cancer surgery: the clinical practice guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (**EAES**). Siegel R, Cuesta MA, Targarona E, Bader FG, Morino M, Corcelles R, Lacy AM, Pählman L, Haglind E, Bujko K, Bruch HP, Heiss MM, Eikermann M, Neugebauer EA; European Association for Endoscopic Surgery (**EAES**). *Surg Endosc*. 2011 Aug;25(8):2423-40. Epub 2011 Jun 24.

⁷ *Morbidity and complications of protective loop ileostomy*. Giannakopoulos GF, Veenhof AA, van der Peet DL, Sietses C, Meijerink WJ, Cuesta MA. *Colorectal Dis*. 2009 Jul;11(6):609-12. Epub 2008 Oct 1.