

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

**DOTTORATO DI RICERCA IN  
SCIENZE MEDICHE GENERALI E SCIENZE DEI SERVIZI**

Ciclo XXXIII

Settore Concorsuale: 06/H1

Settore Scientifico Disciplinare: MED/40

**ANGIOGRAFIA A FLUORESCENZA CON VERDE DI INDOCIANINA  
DURANTE CHIRURGIA RADICALE E CONSERVATIVA PER  
ENDOMETRIOSI RETTO-SIGMOIDEA:  
STUDIO PROSPETTICO DI FATTIBILITA'**

Presentata da:

Dott. Diego Raimondo

Coordinatore Dottorato:

Prof. Fabio Piscaglia

Supervisore:

Prof. Renato Seracchioli

Esame finale anno 2021

## INDICE

Introduzione .....	pag. 3
Materiali e Metodi .....	pag. 5
Risultati .....	pag. 10
Discussione .....	pag. 12
Bibliografia.....	pag. 16
Figure e tabelle.....	pag. 20

## INTRODUZIONE

L'endometriosi intestinale è definita come la presenza di ghiandole e stroma endometriali ectopiche che infiltrano la tonaca muscolare della parete intestinale [1]. Il retto e il sigma sono i siti gastro-intestinali più frequentemente coinvolti e rappresentano circa il 90% dei casi di endometriosi intestinale [2]. L'endometriosi retto-sigmoidea (*rectosigmoid endometriosis*, RSE) colpisce dall'8 al 12% delle pazienti con endometriosi e provoca una grave compromissione della salute delle donne, causando dolore pelvico progressivo, dispareunia profonda, dischezia, diarrea, costipazione, tenesmo ed occlusione intestinale [3,4].

La chirurgia per la RSE è necessaria nelle pazienti sintomatiche con controindicazioni o scarsa risposta alle terapie ormonali oppure in caso di infertilità ed insuccesso delle tecniche di fecondazione assistita e nei casi di endometriosi complicata (rischio oncologico, stenosi intestinale o urinaria critica) [5]. Gli approcci chirurgici per il trattamento della RSE includono due procedure conservative rappresentate dalla tecnica di shaving e dalla resezione discoide della parete anteriore del retto oppure la procedura radicale ovvero la resezione segmentale [6].

Nonostante la provata efficacia del trattamento chirurgico sul miglioramento o risoluzione dei sintomi dolorosi nel medio e lungo follow-up, tale chirurgia è associata a un rischio non trascurabile di complicanze chirurgiche, tra cui la perforazione o la deiscenza intestinale, la fistola retto-vaginale e l'ascesso pelvico [7].

Il riconoscimento precoce delle complicanze intestinali o delle principali condizioni predisponenti durante l'intervento chirurgico o nell'immediato periodo postoperatorio è di fondamentale importanza per diminuire la morbilità chirurgica [8]. A tal proposito, è stato ampiamente dimostrato come una buona perfusione intestinale sia essenziale per prevenire le complicanze intestinali nella chirurgia colo-rettale [9].

L'*imaging* nel vicino infrarosso mediante l'utilizzo endovenoso di verde d'indocianina (*near-infrared indocyanine green*, NIR-ICG) può consentire di visualizzare la vascolarizzazione dei tessuti in tempo reale (cosiddetta angiografia a fluorescenza), aiutando il chirurgo nella decisione intraoperatoria durante alcuni *step* critici [10, 11].

Storicamente la NIR-ICG veniva utilizzata unicamente per scopi diagnostici clinici ovvero la valutazione della funzione renale e angiografia retinica. Nel corso del tempo si è dimostrata utile nell'aiutare il chirurgo in alcune scelte (cosiddetto *decision making*

*process*), migliorando di fatto gli esiti chirurgici in varie specialità (ad esempio nella chirurgia cardio-toracica, generale, plastica, epatobiliare ed urologica).

A causa della carenza di studi sull'impiego del NIR-ICG come metodica angiografia intraoperatoria durante gli interventi per RSE, nel presente studio verranno valutate la sua fattibilità e sicurezza per la valutazione dell'area di intestino sottoposta ad escissione chirurgica.

## MATERIALI E METODI

Questo studio prospettico, monocentrico, preliminare è stato condotto presso un centro di riferimento di terzo livello per la diagnosi e cura dell'endometriosi. Sono state arruolate pazienti consecutive sintomatiche candidate a escissione chirurgica mini-invasiva di RSE da Maggio 2018 a Gennaio 2020.

Sono state escluse pazienti di età inferiore a 18 anni o in menopausa, con controindicazioni alla chirurgia mini-invasiva, allergia allo iodio, malattie infiammatorie intestinali o con precedente intervento chirurgico colo-rettale. Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico Locale (numero di identificazione: 290/2017/O/Sper) e registrato su ClinicalTrial.gov (numero di identificazione: NCT03532074).

Per ogni paziente arruolata sono stati registrati i seguenti dati anamnestici e pre-operatori: età, indice di massa corporea (*body mass index*, BMI), abitudine al fumo, parità, infertilità, precedente intervento chirurgico per endometriosi, terapia ormonale preoperatoria entro 3 mesi prima dell'intervento chirurgico e gravità dei sintomi del dolore sulla base della scala analogica visiva a 11 punti (*visual analogue scale*, VAS).

Come da prassi, le pazienti con sospetto di endometriosi retto-sigmoidea sono state sottoposte a una valutazione pre-operatoria clinico-strumentale mediante visita ginecologica, ecografia transvaginale e transaddominale e, in casi selezionati (diametro del nodulo intestinale maggiore ai 3 cm, impianti rettali che coinvolgono la tonaca muscolare interna all'ecografia transvaginale o gravi sintomi intestinali) a risonanza magnetica nucleare [3].

Tutte le pazienti hanno fornito un consenso informato firmato al momento dell'arruolamento.

### Tecnica chirurgica intestinale

Il giorno prima dell'intervento è stata eseguita adeguata preparazione intestinale mediante fosfato di sodio monobasico e una dieta liquida chiara. Gli interventi chirurgici sono stati svolti da uno staff chirurgico ginecologico con una vasta esperienza nella gestione dell'endometriosi infiltrante profonda.

Prima della parte operativa, la cavità peritoneale addominale e pelvica è stata accuratamente ispezionata e tutte le lesioni endometriosiche sono state descritte secondo la

recente classificazione dell'American Society for Reproductive Medicine (ASRM). La decisione chirurgica circa la scelta del tipo di procedura intestinale è stata presa intraoperatoriamente sulla base alla profondità massima verticale, dell'estensione del coinvolgimento colo-rettale sia in senso longitudinale che circonferenziale e del numero di eventuali lesioni macroscopiche satelliti.

Le procedure intestinali sono state eseguite come precedentemente pubblicato, sviluppando spazi retroperitoneali avascolari peri-rettali mediante la tecnica di “nerve-sparing” [3].

In dettaglio, la tecnica di *shaving* è la procedura intestinale più conservativa sul viscere e consiste in un'accurata dissezione e distacco del nodulo endometrioso dalla tonaca muscolare della parete intestinale; nei casi in cui la parete colo-rettale risulti particolarmente assottigliata a seguito della procedura di *shaving* viene eseguita una sutura di rinforzo dell'area cruentata chirurgicamente. In caso di persistenza dell'infiltrazione della parete intestinale da parte della malattia dopo l'iniziale tentativo di *shaving*, per impianti intestinali con estensione longitudinale inferiore ai 3 cm, situati sulla superficie ventrale del retto, ed entro 15 cm dal margine anale, viene eseguita un'escissione discoidale della parete rettale utilizzando una suturatrice transanale circolare; invece, per lesioni con diametro longitudinale superiore ai 3 cm oppure infiltranti il tratto sigmoideo, viene realizzata una resezione retto-sigmoidea segmentale mediante la collaborazione di un chirurgo colo-rettale dedicato.

Dopo il completamento della chirurgia intestinale, l'integrità dell'intestino è stata testata riempiendo la cavità pelvica con soluzione salina calda e insufflando aria nel retto-sigma o mediante iniezione di blu di metilene attraverso l'ano (test di Michelin). Come da prassi, in caso di resezione ultra-bassa (meno di 5 cm dal margine anale esterno) e colpotomia posteriore associata è stata considerata l'eventualità del confezionamento di un'ileostomia di protezione, al fine di ridurre il rischio di fistola retto-vaginale.

### Angiografia a fluorescenza

L'indocianina è una molecola di tricarbocianina anionica che si lega quasi completamente alle proteine plasmatiche nel sistema vascolare ed ha un'escrezione veloce (circa 15 minuti) per via epatica tramite il sistema biliare.

Per lo studio in questione, al termine della procedura chirurgica intestinale, è stata eseguita la valutazione NIR-ICG al fine di eseguire un'angiografia intraoperatoria *real-time* dell'area intestinale operata.

Dopo l'iniezione di un bolo di 0.25 mg di ICG per kg tramite vena periferica, l'attivazione della telecamera NIR (KARL STORZ SE & Co., KG, Tuttlingen, Germania) ed il posizionamento del laparoscopio con ottica dedicata alla distanza più breve richiesta per catturare l'intera area di interesse, la fluorescenza emanata dal fluoroforo all'interno dei vasi della parete intestinale permette una valutazione rapida e contestuale del flusso locale micro e macro-vascolare.

Di fatti, la sostanza una volta eccitata con luce infrarossa (750-800 nm) emette una fluorescenza che viene rilevata da strumentazioni dedicate. La sua dose tossica è pari a 5 mg/kg/die e consente eventuali somministrazioni multiple. Le controindicazioni al suo utilizzo comprendono stato di gravidanza o allattamento e allergia nota allo iodio.

Nel presente studio, il punteggio di perfusione intestinale è stato valutato al picco di fluorescenza utilizzando una scala Likert 0-2 (Figura 1), come segue: 0 o "assente" (nessuna fluorescenza osservata), 1 o "irregolare" (distribuzione non uniforme o fluorescenza debole) e 2 o "regolare" (distribuzione uniforme della fluorescenza e simile al colon prossimale).

Il protocollo di studio prevedeva di osservare l'intestino per un massimo di 5 minuti in caso di scarsa fluorescenza (scala Likert 1) a 2 minuti dall'iniezione dell'ICG; se, invece, veniva stabilita una fluorescenza assente (scala Likert 0) ai 2 minuti di osservazione, si doveva procedere all'infusione di un bolo aggiuntivo di fluoroforo.

Il tempo richiesto per il protocollo NIR-ICG è stato registrato dal momento dell'iniezione endovenosa dell'ICG alla valutazione del grado di fluorescenza; il tempo di latenza, invece, è stato conteggiato dall'iniezione del tracciante alla prima rilevazione della fluorescenza all'interno dell'area resecata. Quest'ultimo va considerato come anomalo in caso di durata maggiore a 1 minuto.

Sono stati inoltre annotati eventuali boli aggiuntivi di ICG e cambi di gestione chirurgica in caso di perfusione intestinale anomala alla valutazione NIR-ICG (punti di sutura di rinforzo o cambio/revisione della tecnica chirurgica adottata).

Tutti i video chirurgici sono stati registrati e archiviati con numeri di identificazione utilizzando un generatore di numeri casuali. Il primo chirurgo che ha eseguito tutte le procedure ha valutato il grado di fluorescenza della valutazione NIR-ICG durante

l'operazione, mentre un secondo chirurgo ha eseguito una revisione in cieco dei video registrati.

### Decorso post-operatorio

Durante il decorso postoperatorio, i parametri vitali inclusa la temperatura corporea sono stati registrati tre volte al giorno ed il valore ematico della proteina C reattiva (PCR) e dei globuli bianchi sono stati valutati il 3<sup>^</sup>, 5<sup>^</sup> e 7<sup>^</sup> giorno post-operatorio.

Come da prassi, in caso di temperatura corporea maggiore ai 38,0 ° C, segni di addome acuto o aumento progressivo di PCR o leucocitosi, è stata eseguita una tomografia computerizzata con mezzo di contrasto per via endovenosa e/o orale per escludere eventuali complicanze post-operatorie.

I criteri per la dimissione dall'ospedale per questa tipologia di interventi sono stati i seguenti: regolare canalizzazione alle feci, negativizzazione dei *marker* infiammatori e parametri vitali stabili.

La visita post-operatoria che comprende l'esame obiettivo ginecologico e l'ecografia transvaginale e transaddominale della pelvi e dei reni è stata programmata dopo 1 e 3 mesi dall'intervento.

Per ogni paziente sono state raccolte le eventuali complicazioni intra- e post-operatorie. Il modello utilizzato per la standardizzazione di queste ultime è rappresentato dalla classificazione delle complicanze chirurgiche di Clavien-Dindo (12). Secondo questo sistema possiamo identificare i seguenti gradi:

- grado I: ogni deviazione dal normale decorso post-operatorio senza la necessità di trattamenti farmacologici (eccetto antiemetici, antipiretici, analgesici, diuretici ed elettroliti), chirurgici, endoscopici e di radiologia interventistica;
- grado II: pazienti che richiedono trattamenti farmacologici supplementari, inclusi antibiotici, trasfusioni di sangue e nutrizione parenterale;
- grado III: necessità di re-intervento con procedure chirurgiche, endoscopiche o di radiologia interventistica, distinguendo nel grado III-a gli interventi che non richiedono anestesia generale e nel grado III-b quelli che richiedono anestesia generale;
- grado IV: condizioni che mettono a rischio la vita del paziente e che richiedono cure intensive (IV a se disfunzione di un singolo organo; IV b in caso di disfunzione multi-organico);
- grado V: morte del paziente.



## Obiettivi di studio

L'*outcome* primario di questo studio è stato il tasso di completamento del protocollo della valutazione NIR-ICG per la valutazione della vascolarizzazione intestinale a seguito dell'asportazione del nodulo di endometriosi retto-sigmoideo. Gli *outcome* secondari sono stati i seguenti: tempo del protocollo, concordanza inter-operatore per quanto riguarda il punteggio di fluorescenza assegnato, le complicanze peri-operatorie ed eventuali modifiche della strategia chirurgica adottata.

## Analisi statistica

I dati continui sono stati espressi come media  $\pm$  deviazione standard o mediana (*range* o intervallo di confidenza). Le variabili categoriali sono state espresse come numero assoluto e percentuali. Il coefficiente k di Cohen è stato calcolato per determinare la concordanza inter-operatore tra 2 osservatori nella classificazione della perfusione coloretale residua utilizzando l'*imaging* NIR-ICG. Un valore k compreso tra 0.81 e 1.00 indica un accordo eccellente, da 0.61 a 0.80 un accordo buono, da 0.41 a 0.60 un accordo moderato, da 0.21 a 0.40 un accordo discreto e  $<0.20$  un accordo scarso. L'analisi statistica è stata eseguita utilizzando il software *Statistical Package for the Social Sciences* (IBM SPSS v. 25, SPSS Inc.).

## RISULTATI

Durante il periodo di studio, 57 donne con RSE sintomatica sono state sottoposte a rimozione completa delle lesioni macroscopiche. Di queste, undici pazienti (11/57, 19.3%) sono state escluse: due per allergia allo iodio e nove per precedente chirurgia rettale per endometriosi.

La tabella 1 mostra i dati demografici e clinici del gruppo di studio. L'età media ed il BMI sono stati rispettivamente di 35.9 (DS, +/- 6.9) anni e 25.5 (DS +/- 6.3) kg/m<sup>2</sup>.

La tabella 2 mostra i dettagli chirurgici del gruppo di studio. Non è stata segnalata alcuna conversione alla chirurgia open. Le donne con stadio III e IV secondo la classificazione rASRM sono state rispettivamente 10 (21.7%) e 36 (78.3%). In tutti i casi è stata confermata dal punto di vista istologico la diagnosi di endometriosi. Il valore mediano del tempo operatorio totale dall'incisione cutanea alla sutura è stato di 170 (*range*, 62-300) minuti. Il diametro massimo mediano del nodulo intestinale è stato di 33 (*range* 10-70) mm. La distanza mediana dall'ano è stata di 9.5 (*range*, 4-20) cm. In un caso (2.2%) si è reso necessario il confezionamento di un'ileostomia di protezione. Sono state eseguite un totale di 21 (45.7%) resezioni segmentali, 11 (23.9%) escissioni discoidi e 14 (30.4%) procedure di *shaving*.

La tabella 3 presenta i dati della NIR-ICG per la valutazione della vascolarizzazione dell'area intestinale operata dopo la rimozione del nodulo di endometriosi colo-rettale. In tutti i casi il protocollo NIR-ICG è stato eseguito con successo consentendo la valutazione del punteggio di fluorescenza dell'area intestinale di interesse. Quarantacinque (97.8%) casi hanno presentato una fluorescenza regolare (scala Likert 2); in un solo caso (2.2%) sottoposto a resezione discoide, l'*imaging* NIR-ICG ha mostrato una fluorescenza irregolare (scala Likert 1) ed il chirurgo ha posizionato a scopo preventivo alcuni punti di sutura di rinforzo dell'anastomosi.

Non sono state registrate complicanze intra-operatorie, comprese quelle legate all'uso di ICG. Il valore mediano del tempo di latenza (dall'iniezione dell'ICG al primo *flushing* a carico della parete retto-sigmoidea) è stato di 34 (*range*, 25-41) secondi. Non è stato necessario eseguire alcun bolo aggiuntivo di ICG. Il tempo mediano del protocollo è stato di 4 (*range*, 3-5) minuti.

Abbiamo osservato un totale di 17 (17/46, 37%) complicanze post-operatorie. Sono state segnalate tre complicanze di II grado secondo la classificazione di Clavien-Dindo: due

casi di anemia con necessità di trasfusioni di sangue e un caso di pielonefrite. Sono state osservate tre complicazioni appartenenti al III grado della classificazione di Clavien-Dindo: una rettorragia che ha necessitato di una rettoscopia senza anestesia, un'idroureteronefrosi di grado II che ha richiesto il posizionamento di uno stent ureterale a doppio J temporaneo e una deiscenza intestinale anastomotica.

Quest'ultima paziente è stata sottoposta a resezione segmentale retto-sigmoidea con punteggio di fluorescenza regolare alla valutazione NIR-ICG al termine del tempo chirurgico intestinale. Tre giorni dopo l'intervento chirurgico il decorso postoperatorio è stato complicato da dolore addominale acuto, iperpiressia e aumento dei marker infiammatori. La tomografia computerizzata ha mostrato aria libera nella cavità addominale ed un *leakage* a livello dell'anastomosi intestinale con raccolta saccata purulenta in pelvi. Il paziente è stato sottoposto a una seconda laparoscopia con toilette accurata della cavità addominale, sutura del difetto dell'anastomosi intestinale ed ileostomia di protezione. Nessun altro evento avverso si è verificato nel successivo decorso post-operatorio di questa paziente.

E' stato osservato un eccellente tasso di accordo inter-operatore nella classificazione della perfusione intestinale mediante NIR-ICG (k, 1.0 [intervallo di confidenza, 1.0 –1.0]).

Dopo 3 mesi dall'intervento, nessuna paziente è stato persa al follow-up. Trentasette donne (37/46, 80.4%) hanno assunto la terapia ormonale. I sintomi dolorosi sono notevolmente migliorati dopo l'intervento chirurgico e non è stata segnalata alcuna complicanza dal momento della dimissione ospedaliera al controllo post-operatorio.

## DISCUSSIONE

Diversi studi hanno dimostrato l'efficacia della chirurgia intestinale per l'endometriosi colo-rettale evidenziando un basso tasso di recidiva sintomatologica (recrudescenza dei sintomi) ed anatomica (ricomparsa delle lesioni) nel follow-up [13]. Tuttavia, la chirurgia colo-rettale per RSE è associata a una morbilità significativa, che può richiedere procedure interventistiche invasive e ridurre drasticamente la qualità di vita delle pazienti [14].

Tra le complicanze chirurgiche, la perforazioni/deiscenza intestinale e la fistola retto-vaginale rappresentano le complicanze più temute. Esse si verificano nel 3-11% delle pazienti operate e spesso comportano molteplici re-interventi, lunghi ricoveri ed un lento recupero dell'attività sociale e lavorativa [15].

Un'adeguata perfusione intestinale dopo la procedura chirurgica è essenziale per una regolare *restituito ad integrum* a seguito del trauma chirurgico [16]. Come dimostrato nella chirurgia colo-rettale, il rilievo intra-operatorio di una vascolarizzazione intestinale critica ed il contestuale cambio del piano chirurgico possono ridurre il rischio di perforazione/deiscenza e di fistola intestinale [17].

Tradizionalmente, i chirurghi verificano la vascolarizzazione dell'intestino dopo procedure colo-rettali attraverso la valutazione del colore del viscere (ovvero l'assenza di discolorazione della sierosa dell'intestino), della pulsatilità dei vasi superficiali a livello del mesentere o dell'avventizia e, in caso di resezione segmentale, del sanguinamento dell'estremità dei monconi da anastomizzare. Tuttavia, questi parametri sono altamente soggettivi e possono sottovalutare o sovrastimare il grado di vascolarizzazione del viscere [18].

L'angiografia a fluorescenza mediante l'*imaging* del NIR-ICG è considerata una delle tecnologie maggiormente promettenti al fine di migliorare la valutazione della vascolarizzazione di organi e tessuti in sede intra-operatoria ed in tempo reale. Di fatti, una revisione sistematica su 1302 pazienti, ottenuti analizzando l'esito di cinque studi clinici non randomizzati, ha mostrato che il rischio di deiscenza anastomotica può essere significativamente ridotto attraverso l'uso sistematico dell'angiografia a fluorescenza mediante NIR-ICG nei pazienti sottoposti a intervento chirurgico per cancro del colon-retto [17].

Di fatti, la valutazione NIR-ICG può consentire al chirurgo di confermare o rivedere un margine di resezione proposto prima della creazione dell'anastomosi oppure determinare

la vascolarizzazione di un'anastomosi facendo propendere per un'eventuale intervento correttivo in caso di scarsa perfusione (re-anastomosi, confezionamento di una stomia o di un patch omentale). Tale tecnologia si è dimostrata particolarmente rilevante nelle resezioni non anatomiche, nelle quali un'aberrazione o un'anatomia vascolare alterata possono compromettere più facilmente la perfusione del viscere.

Negli ultimi anni, nel campo della chirurgia per endometriosi l'angiografia a fluorescenza mediante NIR-ICG è stata impiegata per l'individuazione di lesioni occulte [19] e la valutazione della perfusione dopo chirurgia per endometriosi ureterale [20].

Per la chirurgia della RSE, in due limitate *case series* di pazienti affette da endometriosi intestinale l'angiografia a fluorescenza è stata eseguita durante l'asportazione chirurgica dei noduli, riportando esclusivamente una migliore visualizzazione dei bordi delle lesioni e quindi una più agevole separazione delle stesse dal tessuto circostante sano, riducendo in tal modo il rischio di perforazione rettale e vaginale [21,22]. Alcuni *video case report* hanno illustrato i primi utilizzi del NIR-ICG per la valutazione della vascolarizzazione intestinale dopo chirurgia colo-rettale conservativa e radicale per RSE [23-25]. Recentemente, Bourdel e colleghi [11] hanno studiato nel dettaglio la metodica NIR-ICG per la valutazione della vascolarizzazione intestinale in un gruppo selezionato di pazienti, ovvero 21 donne sottoposte a tecnica di *shaving* per RSE. In questo studio preliminare la maggior parte delle pazienti (81%) ha mostrato un'ottima fluorescenza a livello dell'area intestinale chirurgica; solo in un caso la fluorescenza è stata considerata non ottimale e di conseguenza la parete rettale è stata rinforzata con due punti di sutura.

A differenza di questi ultimi, il presente studio ha testato l'utilizzo del NIR-ICG anche nelle pazienti affette da RSE a rischio aumentato di complicanze intestinali maggiori ovvero quelle sottoposte a escissione discoide e resezione segmentale. Di fatti, l'apertura del lume intestinale che si verifica sistematicamente durante queste due tecniche chirurgiche rappresenta il principale fattore di rischio indipendente per fistola e deiscenza/perforazione intestinale nelle pazienti operate per RSE [6].

In linea con i dati di Boudel e colleghi [11], lo studio ha dimostrato la fattibilità, sicurezza e riproducibilità della metodica NIR-ICG. Nel nostro studio, infatti, in tutti i casi è stato possibile eseguire il protocollo NIR-ICG consentendo la valutazione della perfusione dell'area resecata, con tempi rapidi ed un'eccellente concordanza inter-operatore in due *setting* differenti.

Nel gruppo di studio, in un solo caso è stata osservata una fluorescenza irregolare alla valutazione NIR-ICG a seguito di una resezione discoide e sono stati apposti alcuni punti di rinforzo a carico della linea anastomotica.

Invece, una paziente sottoposta a resezione segmentale con una fluorescenza regolare alla valutazione NIR-ICG ha presentato una deiscenza anastomotica nel postoperatorio. Dedicati programmi di analisi che permettono lo studio quantitativo e dinamico della perfusione locale possono migliorare l'accuratezza di questa tecnologia nel predire le complicanze intestinali [26]. In particolare, come dimostrato da un recente studio clinico che utilizza l'analisi quantitativa della perfusione del colon dopo procedure oncologiche rettali, i parametri correlati al tempo di perfusione piuttosto che all'intensità della fluorescenza potrebbero predire con maggiore accuratezza tali complicanze [27]. Ulteriori studi a riguardo sono necessari per comprendere a pieno le potenzialità di una valutazione dei parametri quantitativi della valutazione NIR-ICG nelle pazienti con RSE.

Nonostante il disegno prospettico e l'inclusione delle pazienti con RSE a rischio maggiore di complicanze intestinali, il presente studio presenta alcune limitazioni. In primo luogo, non abbiamo valutato la fluorescenza dell'ICG dal versante luminale attraverso un'endoscopia transanale [28]. Sebbene la valutazione transanale possa essere particolarmente utile per una valutazione vascolare dell'intera circonferenza della parete rettale a seguito di una resezione segmentale e dello strato mucoso, la penetrazione tissutale del fluoroforo utilizzato nella metodica NIR-ICG è capace di raggiungere i 5 mm di spessore, utili ad indagare adeguatamente l'intero spessore della parete colo-rettale [10]; per di più, l'endoscopia anale è un metodica invasiva che non viene eseguita di routine dopo chirurgia colo-rettale per RSE. Inoltre, il ridotto numero di pazienti, l'esecuzione di uno studio monocentrico presso un centro di terzo livello ed il costo della strumentazione dedicata e del fluoroforo indispensabili per eseguire l'esame limitano la generalizzazione dei nostri risultati.

In conclusione, l'angiografia intraoperatoria con NIR-ICG per la valutazione della perfusione intestinale sembra essere un metodo sicuro, fattibile e riproducibile, che potrebbe influenzare il processo decisionale intraoperatorio e migliorare gli esiti chirurgici delle pazienti con RSE candidate ad intervento. Sono necessari studi prospettici multicentrici controllati per valutare l'efficacia della chirurgia colo-rettale per RSE guidata dall'angiografia a fluorescenza con NIR-ICG in termini di riduzione della morbilità chirurgica. Ad oggi, il presente lavoro rappresenta il più ampio e completo studio

sull'angiografia intraoperatoria con NIR-ICG nelle pazienti con RSE e rappresenta un prezioso punto di partenza per ulteriori ricerche.

## BIBLIOGRAFIA

1. Seracchioli R, Mabrouk M, Guerrini M, et al. Dyschezia and posterior deep infiltrating endometriosis: analysis of 360 cases. *J Minim Invasive Gynecol.* 2008; 15(6):695-9.
2. Abrao MS, Petraglia F, Falcone T, et al. Deep endometriosis infiltrating the recto-sigmoid: critical factors to consider before management. *Hum Reprod Update* 2015; 21(3):329–339.
3. Mabrouk M, Montanari G, Di Donato N, et al. What is the impact on sexual function of laparoscopic treatment and subsequent combined oral contraceptive therapy in women with deep infiltrating endometriosis?. *J Sex Med.* 2012; 9(3):770-778.
4. Mabrouk M, Frascà C, Geraci E, et al. Combined oral contraceptive therapy in women with posterior deep infiltrating endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2011; 18(4):470-474.
5. Mabrouk M, Raimondo D, Altieri M, et al. Surgical, Clinical, and Functional Outcomes in Patients with Rectosigmoid Endometriosis in the Gray Zone: 13-Year Long-Term Follow up. *J Minim Invasive Gynecol.* 2019; 26(6):1110-1116.
6. Roman H, Bridoux V, Merlot B, et al. Risk of bowel fistula following surgical management of deep endometriosis of the rectosigmoid: a series of 1102 cases. *Hum Reprod.* 2020; 35(7):1601-1611.
7. Abo C, Moatassim S, Marty N, et al. Postoperative complications after bowel endometriosis surgery by shaving, disc excision, or segmental resection: a three-arm comparative analysis of 364 consecutive cases. *Fertility Steril.* 2018; 109(1):172-178.e1.



8. Spagnolo E, Zannoni L, Raimondo D, et al. Urodynamic evaluation and anorectal manometry pre- and post-operative bowel shaving surgical procedure for posterior deep infiltrating endometriosis: a pilot study. *J Minim Invasive Gynecol.* 2014; 21(6):1080-1085.
9. Frasson M, Flor-Lorente B, Ramos Rodriguez JL, et al. Risk factors for anastomotic leak after colon resection for cancer: multivariate analysis and nomogram from a multicentric, prospective, national study with 3193 patients. *Ann Surg.* 2015; 262(2):321–330.
10. Keller DS, Ishizawa T, Cohen R, et al. Indocyanine green fluorescence imaging in colorectal surgery: overview, applications, and future directions. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017; 2(10):757-766.
11. Bourdel N, Jaillet L, Bar-Shavit Y, et al. Indocyanine green in deep infiltrating endometriosis: a preliminary feasibility study to examine vascularization after rectal shaving. *Fertil Steril.* 2020; 114(2):367-373.
12. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, et al. The Clavien–Dindo classification of surgical complications: five year experience. *Ann Surg.* 2009; 250(2):187–96.
13. Bendifallah S, Vesale E, Daraï E, et al. Recurrence after Surgery for Colorectal Endometriosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2020; 27(2):441-451.
14. Turco LC, Scaldaferri F, Chiantera V, et al. Long-term evaluation of quality of life and gastrointestinal well-being after segmental resection for deep infiltrating endometriosis (ENDO-RESECT QoL). *Arch Gynecol Obstet.* 2020; 301(1):217-228.

15. Zheng Y, Zhang N, Lu W et al. Rectovaginal fistula following surgery for deep infiltrating endometriosis: Does lesion size matter? *J Int Med Res.* 2018; 46(2):852-864.
16. Kingham TP, Pachter HL. Colonic anastomotic leak: risk factors, diagnosis, and treatment. *J Am Coll Surg.* 2009; 208(2):269–278.
17. Blanco-Colino R, Espin-Basany E. Intraoperative use of ICG fluorescence imaging to reduce the risk of anastomotic leakage in colorectal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Tech Coloproctol.* 2018; 22(1):15-23.
18. Karliczek A, Harlaar NJ, Zeebregts CJ, et al.. Surgeons lack predictive accuracy for anastomotic leakage in gastrointestinal surgery. *Int J Colorectal Dis.* 2009; 24(5):569–576.
19. Vizzielli G, Cosentino F, Raimondo D, et al. Real three-dimensional approach vs two-dimensional camera with and without real-time near-infrared imaging with indocyanine green for detection of endometriosis: A case-control study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020; 99(10):1330-1338.
20. Raimondo D, Borghese G, Mabrouk M, et al. Use of Indocyanine Green for Intraoperative Perfusion Assessment in Women with ureteral Endometriosis: A preliminary Study. *J Minim Invasive Gynecol.* 2020 Apr 10:S1553-4650(20)30178-3. doi: 10.1016/j.jmig.2020.04.004. Epub ahead of print.
21. De Neef A, Cadière GB, Bourgeois P, et al. Fluorescence of Deep Infiltrating Endometriosis During Laparoscopic Surgery: A Preliminary Report on 6 Cases. *Surg Innov.* 2018; 25(5):450-454.
22. Siegenthaler F, Knabben L, Mohr S, et al. Visualization of endometriosis with laparoscopy and near-infrared optics with indocyanine green. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020; 99(5):591-597.

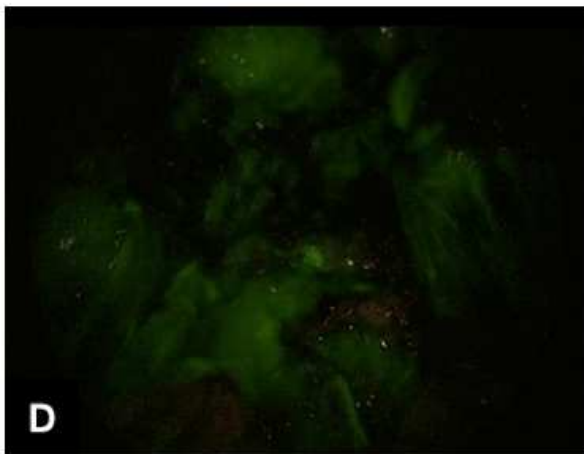
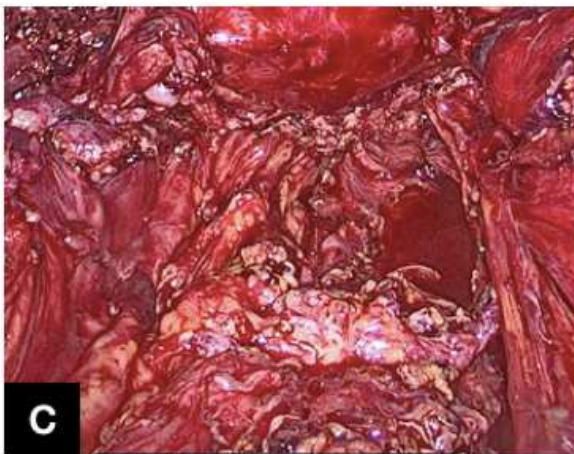
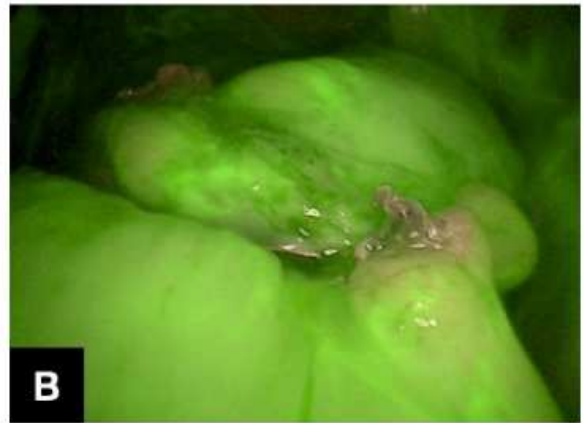
23. Seracchioli R, Raimondo D, Arena A, et al. Clinical use of endovenous indocyanine green during rectosigmoid segmental resection for endometriosis. *Fertil Steril*. 2018; 109(6):1135.
24. Malzoni M, Iuzzolino D, Rasile M, et al. Surgical Principles of Segmental Rectosigmoid Resection and Reanastomosis for Deep Infiltrating Endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2020; 27(2):258.
25. Spagnolo E, Hernández A, Pascual I, et al. Bowel and ureteral assessment by indocyanine green real-time visualization during deep infiltrating endometriosis surgery. *Colorectal Dis*. 2020 Apr 26. doi: 10.1111/codi.15093. Online ahead of print.
26. Son GM, Kwon MS, Kim Y, et al. Quantitative analysis of colon perfusion pattern using indocyanine green (ICG) angiography in laparoscopic colorectal surgery. *Surg Endosc*. 2019; 33(5):1640-1649.
27. Diana M, Agnus V, Halvax P, et al. Intraoperative fluorescence-based enhanced reality laparoscopic real-time imaging to assess bowel perfusion at the anastomotic site in an experimental model. *Br J Surg*. 2015; 102(2):e169-76.
28. Amagai H, Miyauchi H, Muto Y, et al. Clinical utility of transanal indocyanine green near-infrared fluorescence imaging for evaluation of colorectal anastomotic perfusion. *Surg Endosc*. 2019 Dec 9. doi: 10.1007/s00464-019-07315-7. Epub ahead of print.

## FIGURE E TABELLE

**FIGURA 1:** Vascolarizzazione intestinale valutata a luce bianca e tramite NIR-ICG.

Anastomosi intestinale dopo resezione segmentale a luce bianca (A) e imaging NIR-ICG con vascolarizzazione intestinale regolare (scala Likert 2) (B). Resezione discoide a luce bianca (C) e imaging NIR-ICG con fluorescenza irregolare (scala Likert 1) (D).

Legenda: NIR-ICG = *near-infrared indocyanine green*.



**TABELLA 1.** Dati demografici e clinici del gruppo di studio (46 donne).

Legenda: DS = deviazione standard; VAS: *visual analogue scale*.

I valori sono forniti come numero (%) se non diversamente specificato.

Età (anni), media $\pm$ DS	35.9 (6.9)
Indice di massa corporea (Kg/m <sup>2</sup> ), media $\pm$ DS	25.5 (6.3)
Parità $\geq$ 1:	11(23.9)
-Parto vaginale	5 (45.4)
-Taglio cesareo	6 (54.5)
Terapia medica pre-operatoria	41 (89.1)
Precedente intervento chirurgico per endometriosi	8 (17.3)
Storia di infertilità	6 (14.2)
Fumo	11 (23.9)
Gravità dei sintomi del dolore preoperatorio valutata utilizzando la VAS, mediana ( <i>range</i> ):	
-Dismenorrea	8 (0-10)
-Dischezia	6 (5-10)
-Disuria	0 (0-8)
-Dispareunia	6 (0-10)
-Dolore pelvico cronico	5 (0-10)
Rettorragia	2 (4.3)

**TABELLA 2.** Dettagli chirurgici del gruppo di studio (46 donne).

Legenda: rASRM = *revised American Society for Reproductive Medicine*

I valori sono forniti come numero (%) se non diversamente specificato.

Durata dell'intervento (minuti), mediana ( <i>range</i> )	170 (62-300)
Perdita di sangue stimata (ml), mediana ( <i>range</i> )	125 (90-550)
Degenza ospedaliera (giorni), mediana ( <i>range</i> )	7 (5-25)
Stadio secondo la classificazione rASRM:	
-Stadio III	10 (21.7)
-Stadio IV	36 (78.3)
Lesioni endometriosiche associate:	
-Endometrioma	25 (54.3)
-Peritoneo	21 (45.7)
-Adenomiosi	32 (69.5)
-Vescica urinaria	4 (8.6)
-Uretere	16 (34.8)
-Parametrio	10 (21.7)
-Legamento utero-sacrale	18 (39.1)
-Setto retto-vaginale	24 (52.2)
-Vagina	11 (23.9)
-Appendice	1 (2.2)
Tecnica chirurgica per l'endometriosi retto-sigmoidea:	
- <i>shaving</i>	14 (30.4)
-resezione discoide	11 (23.9)
-resezione segmentale	21 (45.7)
Diametro massimo del nodulo intestinale (mm), mediana ( <i>range</i> )	33 (10-70)
Distanza dal margine anale (cm), mediana ( <i>range</i> )	9.5 (4-20)
Altre procedure chirurgiche:	
-Isterectomia	5 (10.9)
-Salpingectomia	15 (32.6)
-Ovariectomia	2 (4.3)
-Ileostomia protettiva	1 (2.2)

**TABELLA 3.** NIR-ICG per la valutazione della vascolarizzazione intestinale dopo l'asportazione del nodulo di endometriosi (46 donne).

NIR-ICG = *near-infrared indocyanine green*.

I valori sono forniti come numero (%) se non diversamente specificato.

Tempo di latenza (secondi), mediana ( <i>range</i> )	34 (25-41)
Grado di fluorescenza utilizzando la scala Likert:	
-0	0
-1	1 (2.2)
-2	45 (97.8)
Durata della valutazione NIR-ICG (minuti), mediana ( <i>range</i> )	4 (3-5)
Complicazioni chirurgiche:	
-Intraoperatorio	0
-Postoperatorio:	17 (37)
--Clavien-Dindo I grado:	
-Rialzo febbrile	9 (19.6)
-Atonia transitoria della vescica	2 (4.3)
--Clavien-Dindo II grado:	
-Pielonefrite	1 (2.2)
-Anemia che richiede emotrasfusione	2 (4.3)
--Clavien-Dindo III grado a:	
-Rettorragia che richiede endoscopia	1 (2.2)
-Idronefrosi che richiede stent	1 (2.2)
-- Clavien-Dindo III grado b:	
-Deiscenza anastomotica	1 (2.2)