



Università Campus Bio-Medico di Roma

Corso di dottorato di ricerca in Scienze Biomediche
Integrate e Bioetica
XXXVI ciclo a.a. 2020-2021

**MINIMALLY INVASIVE COLECTOMY UNDER
NEURAXIAL ANESTHESIA IN FRAIL PATIENTS.
SPICO STUDY**

Filippo Carannante

Coordinatore
Prof. Raffaele Antonelli Incalzi

Tutore
Prof. Marco Caricato

Aprile 2024

...Con lo stesso affetto con cui vi ho seguito nei vostri corsi, sono con lo spirito con voi, perché avete ottenuto il premio della vostra intelligenza e del vostro volere. Ricordatevi che con la medicina vi siete assunto la responsabilità di una sublime missione. Perseverate, con Dio nel cuore, con gli insegnamenti di vostro padre e di vostra mamma sempre nella memoria, con amore e pietà per i derelitti, con fede e con entusiasmo, sordo alle lodi e alle critiche, disposto solo al bene.

San Giuseppe Moscati

A Voi 3, la migliore parte di me

A zia Anna

EPIDEMIOLOGIA DEL TUMORE DEL COLON-RETTO	1
Incidenza	1
Sopravvivenza	2
TRATTAMENTO DEL TUMORE DEL COLON-RETTO	4
Terapia chirurgica	4
Complete Mesocolic Excision (CME)	5
Total Mesorectal Excision (TME)	5
Terapia adiuvante	6
ANESTESIA	8
Anestesia generale	8
Anestesia neuro-assiale	9
ENHANCED RECOVERY AFTER SURGERY (ERAS)	10
FRAGILITÀ	11
INTRODUZIONE ALLO STUDIO	13
MATERIALI E METODI	15
Criteria di inclusione	15
Criteria di esclusione	15
Scopo dello studio	16
Management anestesiologicalo	16
Preparazione in presala operatoria	16
Gestione intraoperatoria	17
Gestione post-operatoria	17
Analisi statistica	17
RISULTATI	18
DISCUSSIONE	19
CONCLUSIONI	21
BIBLIOGRAFIA	27

EPIDEMIOLOGIA DEL TUMORE DEL COLON-RETTO

Incidenza

I tumori del colon-retto rappresentano, ad oggi, le più comuni forme di neoplasie del tratto gastrointestinale, nonché una delle patologie neoplastiche dalla più alta incidenza in assoluto nella popolazione in generale.

Nel descriverne l'incidenza è fondamentale ricordare di come nonostante si parli di neoplasie del grosso intestino come un unicum, dal punto di vista clinico patologico e terapeutico esistono importanti differenze fra le varie componenti anatomiche dello stesso: colon destro, trasverso, discendente, sigma e retto.

Rispettando quello che ormai è una ben consolidata tendenza mondiale, anche nella popolazione italiana il tumore del colon-retto è uno dei tumori diagnosticato più di frequente, con circa 48.100 casi stimati per l'anno 2022. Nella popolazione maschile rappresenta il terzo tumore per incidenza (12,7%), superato solamente dai tumori della prostata e del polmone, rispettivamente primo e secondo. Per il tumore del colon-retto nella popolazione maschile si attestano circa 26.000 diagnosi nell'anno 2022. Invece, nella popolazione femminile rappresenta il secondo tumore per incidenza (12%), con circa 22.100 casi stimati nel 2022, secondo solamente al tumore della mammella¹.

Fondamentale nel definire l'incidenza è inoltre la qualità e l'aderenza ai programmi di screening: infatti, nei paesi in cui si registra un'elevata aderenza ai programmi di prevenzione secondaria, ad oggi risulta essere in aumento l'incidenza di una forma definita "ad esordio precoce". Negli Stati Uniti, ad esempio, è stato riportato un significativo aumento dell'incidenza di questa forma, valutato in soggetti di età compresa tra i 20 ed i 49 anni, da 8,6 per 100.000 nel 1992 a 13,1 per 100.000 nel 2016².

In Italia, in generale, si descrive un andamento dell'incidenza della forma classica della neoplasia colo-rettale in calo: nel periodo temporale compreso tra il 2008 e il 2016 l'incidenza di questo tumore si è ridotta dell'1,4% nella popolazione maschile e dell'1,2% nella popolazione femminile e, in particolare, un forte calo nella fascia d'età 50-69 anni, con una riduzione del 4,1% e dell'3% rispettivamente per uomini e donne.

Prevalenza

In Italia, oggi, i casi con diagnosi di tumore del colon-retto sono 513.500 e, di questi, 280.300 casi nella popolazione maschile e 233.200 nella popolazione femminile

Stratificando la popolazione con pregressa diagnosi di tumore del colon-retto per la variabile “anni dalla diagnosi”, osserviamo che le classi maggiormente rappresentate sono le persone con diagnosi dai 2 ai 5 anni e dai 5 ai 10 anni, con una percentuale del 25% e 24% rispettivamente. Le altre classi presentano una percentuale che oscilla tra l’10% e il 16%. In generale, la prevalenza del tumore del colon-retto presenta un trend in positivo, considerando l’aumento dell’incidenza, per un miglioramento delle capacità diagnostiche, e un aumento della sopravvivenza per i migliori approcci terapeutici.

Mortalità

Il numero di decessi per tumore del colon-retto è secondo solo ai tumori del polmone e della mammella, rispettivamente per maschi e femmine³. Nel 2019 la neoplasia si attestava come la quarta forma di tumore più letale in assoluto, con un numero di vittime stimato intorno alle 900.000. Questo dato dimostra un aumento della mortalità pari al 50% in 5 anni; nel 2014, infatti, si registravano circa 600.000 vittime⁴. In Italia, nell’ultimo anno, si sono registrati 21.700 morti a causa di tumore del colon-retto, con un numero di casi maggiore nella popolazione maschile (11.500) rispetto che alla popolazione femminile (10.200)⁵¹. Grazie a studi statistici che si basano sui dati a disposizione e sulle proiezioni per l’anno 2020, sappiamo che il quinquennio 2015/2020 mostra un trend in negativo in termini di mortalità per tumore del colon-retto, mostrando una riduzione del tasso di mortalità (ogni 100.000 abitanti) dell’11% per gli uomini e dell’8,4% per le donne.

Preoccupante, però, risulta essere l’aumentato tasso di mortalità nella già citata forma “ad esordio precoce”, che, come detto, comprende adulti di età inferiore ai 50 anni. In questo caso dall’anno 2008 all’anno 2017 la mortalità è aumentata dell’1,3%.

Sopravvivenza

La sopravvivenza è il principale indicatore di esito in campo oncologico perché permette, misurando la proporzione di pazienti in vita dopo un certo tempo trascorso dalla diagnosi, di valutare l’efficacia del sistema sanitario nel suo complesso nei confronti della malattia oncologica e ricavarne elementi utili per lo sviluppo di nuove strategie. La sopravvivenza è condizionata da due aspetti:

- fase in cui viene diagnosticata la neoplasia (la sopravvivenza è migliore quanto più precocemente viene diagnosticata la malattia neoplastica);
- efficacia delle terapie intraprese.

Possiamo osservare un progressivo miglioramento della sopravvivenza dei tumori del colon-retto (dal 52% di sopravvivenza relativa a 5 anni negli anni '90 all'attuale 65%), legato anche alla diminuzione dell'incidenza conseguente alla diagnosi e trattamento delle lesioni pre-maligne⁵¹.

TRATTAMENTO DEL TUMORE DEL COLON-RETTO

Terapia chirurgica

Il cardine della terapia del cancro del colo-retto rimane, ancora oggi, la chirurgia con intento curativo. La pratica chirurgica mira ad una resezione completa R0, caratterizzata da margini di resezione liberi da malattia e adeguata linfadenectomia locoregionale.

I principali rami arteriosi che vascolarizzano il segmento colico contenente il tumore devono essere legati e sezionati all'origine. A garantire ulteriore sicurezza è un margine di resezione libero da malattia.

È stata definita l'estensione standard per la resezione di vari tumori del colon. Per tumori del ceco e del colon ascendente, può essere effettuata un'emicolectomia destra che include i rami ileocolici e colici di destra. Per tumori della flessura epatica, è indicata colectomia destra, che includa almeno l'asportazione del ramo destro dell'arteria colica media, oltre ai rami ilieocolici e colici destri. Per tumori del colon trasverso, è indicata colectomia destra o sinistra allargate al trasverso o una colectomia del trasverso, con legatura dell'arteria colica media all'origine. Per i tumori della regione della flessura splenica, è effettuata un'emicolectomia sinistra, con legatura della arteria colica di sinistra alla sua origine, e per i tumori del sigma viene effettuata una colectomia sigmoidea, con legature dell'arteria mesenterica inferiore alla sua origine. Per i tumori del retto una resezione anteriore del retto, con legatura alta o bassa dell'arteria mesenterica inferiore.

La resezione chirurgica del tumore del colon-retto, con asportazione dei vasi afferenti al tratto di colon interessato, consente di asportare i linfonodi regionali e, quindi, di ottenere una stadiazione della malattia. Rimane controverso il numero ottimale di linfonodi per ottenere una stadiazione veritiera che permette di confermare la negatività linfonodale. Questo numero dipende sia dalla tecnica chirurgica (cioè quanti linfonodi sono asportati) sia dall'abilità dell'anatomo patologo di estrarre i linfonodi dal campione. Molti gruppi raccomandano l'analisi di almeno 12 linfonodi per confermare la negatività linfonodale⁵ e questa indicazione è raccomandata anche dall'AJCC.

L'impiego di una terapia neo-adiuvante è considerato standard nelle neoplasie del retto localmente avanzate, e consente un tasso significativo di risposte maggiori e complete. La radio-chemioterapia preoperatoria, secondo diversi protocolli, è la terapia neo-adiuvante più impiegata nei paesi occidentali, anche se sono riportati risultati pressochè equivalenti dopo radioterapia ipofrazionata. L'immunoterapia neo-adiuvante ha dimostrato risposte maggiori, in una sottopopolazione di neoplasie caratterizzate da instabilità microsatellitare. Tuttavia, la chirurgia radicale è considerata necessaria anche dopo che una risposta maggiore dopo che sia stata osservata terapia neo-adiuvante, e viene impiegata la conservazione del retto solo nell'ambito di studi clinici.

Complete Mesocolic Excision (CME)

Il concetto di escissione completa del mesocolon (CME) con legatura vascolare centrale (CVL) nel trattamento dei pazienti affetti da neoplasia del colon destro è stato descritto per la prima volta da Hohenberger et al.⁶ nel 2009 e rappresenta una sorta di evoluzione nella tecnica operatoria.

Questo concetto consiste nella separazione netta del piano viscerale da quello retroperitoneale, con l'obiettivo di evitare qualsiasi rottura dello strato della fascia viscerale, che potenzialmente potrebbe portare alla diffusione del tumore all'interno della cavità peritoneale. Questa procedura di mobilizzazione del colon e del mesocolon segue il piano mesocolico embriologico con una dissezione linfonodale regionale completa poiché l'origine delle arterie del colon può essere ben esposta e i vasi legati alla loro origine.

Total Mesorectal Excision (TME)

Il mesoretto presenta il maggiore coinvolgimento linfatico nei tumori del retto. L'estensione avviene in tre direzioni. Principalmente verso l'alto: ciò giustifica la resezione in blocco del mesoretto contenente il peduncolo rettale superiore. Possono esservi anche degli emboli neoplastici linfatici o dei linfonodi infiltrati verso il basso nel mesoretto sino a 4 cm a valle del margine inferiore del tumore; ciò giustifica il margine distale di 5 cm per il mesoretto, ridotto a 2 cm per la porzione più distale del retto ove non vi è più tessuto celluloso-linfatico. L'interessamento linfatico laterale nel mesoretto verso la fascia recti è noto da tempo, ma il valore prognostico dei margini circonfenziali (CRM) è stato a lungo sottovalutato. Oggi si considera che questo margine abbia altrettanta importanza del margine distale e che esso sia probabilmente all'origine di un certo numero di recidive locoregionali non ben spiegabili nel cancro del retto; ciò giustifica l'exeresi extra-fasciale del mesoretto sino al suo piano di sezione, in modo da evitare «l'effetto cono» descritto quando il chirurgo che disseca il mesoretto, ha la tendenza ad avvicinarsi sempre più al retto ed al tumore mano a mano che la dissezione diviene più profonda e più disagiata nella pelvi⁷.

Questa procedura è il gold standard del trattamento chirurgico del cancro del retto. Prima della sua introduzione, la chirurgia non riusciva ad avere un buon controllo locale della patologia, con frequenti recidive locali.

Heald, che ha messo a punto la tecnica di exeresi completa del mesoretto (Total Mesorectal Excision), ha descritto, con l'utilizzo di questo metodo, un tasso di recidive loco-regionali del 4% a 5 anni in pazienti non sottoposti ad alcuna radioterapia né pre- né post-operatoria⁸.

L'exeresi completa del mesoretto è considerata uno dei risultati più importanti di questi ultimi anni nel trattamento chirurgico del cancro del retto⁶.

Terapia adiuvante

Negli ultimi 20 anni, sono stati fatti significativi progressi anche nella terapia medica per i pazienti affetti da adenocarcinoma coloretale metastatico.

La sopravvivenza a 5 anni dopo resezione da tumore del colon è inversamente correlata allo stadio patologico. La diminuzione della sopravvivenza a 5 anni per gli stadi II e III del tumore del colon è diventata la base di molti trials randomizzati di fase III designati per testare l'ipotesi che una chemioterapia sistemica adiuvante post-operatoria aumenti la sopravvivenza nei pazienti ad alto rischio. The North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) ha iniziato un trial randomizzato per una chemioterapia adiuvante a base di 5-FU + levamisolo per tumori del colon stadio B e C di Dukes (stadio II e III di AJCC)⁹. I pazienti sono stati assegnati in maniera random a ricevere o solo il levamisolo o 5-FU + levamisolo. La sopravvivenza globale è stata significativamente maggiore nei pazienti in stadio C trattati con 5-FU + levamisolo. Questo è stato il primo trial randomizzato a dimostrare l'efficacia di una chemioterapia adiuvante sistemica.

Il trial NCCTG ha portato ad una seconda generazione di trials di terapia adiuvante per pazienti con tumori del colon resecati. In uno di questi studi, pazienti con tumore del colon ad alto rischio in stadio II o III sono stati assegnati in maniera casuale a ricevere o 5-FU + leucovorin e levamisolo o 5-FU + levamisolo¹⁰. La sopravvivenza dopo 12 mesi di terapia adiuvante non è stata migliore di quella dopo 6 mesi di chemioterapia; tuttavia, 5-FU + levamisolo si è dimostrato inferiore rispetto a 5-FU + levamisolo e leucovorin in termini di sopravvivenza.

Il protocollo randomizzato C-04 del National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) ha assegnato pazienti con tumore del colon stadio B e C di Dukes a ricevere una terapia adiuvante con 1) 5-FU + leucovorin, 2) 5-FU + levamisolo, o 3) 5-FU + leucovorin e levamisolo¹¹. Un incremento, seppur leggero, della Disease Free Survival a 5 anni è stata ottenuta con 5-FU + leucovorin, ma soprattutto la sopravvivenza globale a 5 anni non ha mostrato differenze significative nei tre tipi di trattamento. Di conseguenza, la combinazione tra 5-FU + leucovorin è diventato il trattamento adiuvante standard.

Il trial randomizzato 0089 ha assegnato pazienti con malattia ad alto rischio in stadio II e III a ricevere o 5-FU + alte dosi di leucovorin o 5-FU + basse dosi di leucovorin. Gli studiosi hanno concluso che 1) i regimi ad alte ed a basse dosi sono equivalenti, 2) un regime di 4 cicli di 5-FU associato ad alte dosi settimanali di leucovorin era equivalente al regime a basse dosi di leucovorin della Mayo Clinic, e 3) l'aggiunta di levamisolo al 5-FU + leucovorin non aumentava la sopravvivenza.

Questi trial clinici hanno stabilito che 5-FU + leucovorin è la terapia standard per i pazienti con tumore del colon ad alto rischio in stadio II e III. La nuova generazione di studi clinici dovrebbe cercare dati sui potenziali benefici dell'aggiunta in questi regimi con irinotecan o oxaliplatino¹².

L'uso routinario della terapia adiuvante sistemica per il tumore del colon in stadio II rimane controversa, mentre è ritenuta lo standard di cura nei pazienti con malattia in stadio III. Nei pazienti con tumore del colon in stadio II che sono andati incontro ad una resezione chirurgica completa, il rischio relativo di recidiva è così basso che la terapia adiuvante porta ad un beneficio relativamente piccolo in termini di sopravvivenza. C'è, tuttavia, un sottogruppo di pazienti (ostruzione intestinale, perforazione intestinale, alto grado o invasione linfovaskolare, e presenza di più di 12 linfonodi positivi nel pezzo resecato) in cui sono stati riconosciuti fattori prognostici che riducono significativamente la sopravvivenza ed in cui la terapia adiuvante potrebbe apportare dei benefici.

ANESTESIA

Negli ultimi anni, la pratica clinica di natura diagnostico-terapeutica dimostra come si sia sempre più sentita la necessità di minimizzare l'invasività nelle procedure medico-chirurgiche. In particolare, questo lo si è visto con la rapida diffusione della chirurgia mininvasiva laparoscopica che ha dimostrato come una riduzione dello stress chirurgico comporti un miglior outcome in termini di sopravvivenza¹³.

Proprio al fine di garantire un miglior outcome post-operatorio, specie nei pazienti fragili, sono fortemente condivisi sul piano internazionale, specie nella chirurgia del colon-retto, i protocolli ERAS, che propongono tra i criteri fondanti: l'approccio chirurgico laparoscopico, l'utilizzo di tecniche di anestesia loco-regionale e "opioid sparing", la rimozione precoce o il mancato utilizzo di tubi di drenaggio, cateteri vescicali e sonde oro/naso-gastriche.

Anestesia generale

I dati di letteratura hanno mostrato i benefici dei cosiddetti "blocchi di parete" i quali hanno permesso una migliore riuscita clinica dell'analgesia opioid-sparing e multimodale in termini di riduzione degli eventi avversi correlati al massiccio uso di oppioidi (oversedation, PONV, difficoltà di svezzamento dalla ventilazione meccanica, ritardo nella mobilizzazione e ridotta motilità intestinale)¹⁴ in più, sempre in campo anestesilogico, l'applicazione dell'ecografia alle tecniche di anestesia locoregionale ne ha consentito una maggiore affidabilità e ripetibilità.

Tuttavia, l'intubazione oro-tracheale è ancora considerata mandatoria per consentire l'atto chirurgico in sé garantendo la protezione delle vie aeree dal rischio di aspirazione durante la profonda ipnosi indotta dagli agenti anestetici e la miorisoluzione indotta dai bloccanti neuromuscolari.

L'intubazione orotracheale, d'altronde, costituisce di per sé un fattore di rischio per l'insorgenza di insufficienza respiratoria post-operatoria¹⁵.

I meccanismi dati i quali può insorgere un quadro di insufficienza respiratoria comprendono l'applicazione dello pneumoperitoneo e l'abolizione del tono muscolare diaframmatico con conseguente insorgenza di atelettasie¹⁶, danno polmonare acuto (ALI) dovuto all'applicazione di elevate pressioni di ventilazione (barotrauma) o elevati volumi correnti (volutrauma)¹⁷. Nei pazienti fragili (grandi anziani, defedati etc..) esistono alterazioni morfo-funzionali responsabili di una riduzione della performance respiratoria che se coesistente ai fattori iatrogeni citati determinano un significativo aumento del rischio di insufficienza respiratoria post-operatoria¹⁸.

Anestesia neuro-assiale

Tra le metodiche di anestesia loco-regionale l'approccio neuro-assiale è l'unico che riassume in un'unica tecnica i cardini delle metodiche anestesiolgiche consentendo simultaneamente anestesia, miorisoluzione e ipnosi, se nella miscela anestetica si utilizzano farmaci adiuvanti con attività ipnotica. Le tecniche neuro-assiali prevedono la somministrazione di anestetici locali nello spazio peri-durale o nello spazio subaracnoideo bloccando le afferenze sensitive e le efferenze motorie con una efficacia dipendente dalla concentrazione del farmaco e da eventuali adiuvanti utilizzati mentre l'estensione in senso cranio caudale interessa diversi metameri in relazione al sito di puntura e dal volume di miscela anestetica somministrata. In ambiente ostetrico, ad esempio, l'anestesia combinata spino-peridurale rappresenta il gold standard nella gestione della partoriente in quanto consente l'esecuzione dell'atto chirurgico a paziente completamente vigile e garantisce alla puerpera un'analgesia efficace senza l'uso di oppioidi somministrati per via endovenosa¹⁹.

La durata anestetica efficace delle procedure di anestesia loco-regionale è dipendente dalla potenza anestetica (inversamente correlata al suo grado di idrosolubilità) e dai processi di riassorbimento e metabolismo dei farmaci somministrati; i farmaci adiuvanti giocano un ruolo fondamentale nella modulazione degli stimoli nocicettivi dalla periferia verso il SNC, aumentando sia la potenza che la durata degli anestetici locali e consentendo in prima istanza una drastica riduzione dell'impiego di farmaci oppioidi per via sistemica. Tutto questo è alla base dei principi ERAS di minima invasività, riduzione dei tempi di recupero post chirurgia e riduzione delle infezioni e delle complicanze correlate al posizionamento del tubo oro-tracheale in quanto la loro applicazione presenta numerosi vantaggi²⁰:

1. Anestesia ed analgesia. La deafferentazione nocicettiva consente una abolizione dello stress algico e dello stress infiammatorio susseguente all'atto chirurgico;
2. Opioid sparing. La mancata o minima somministrazione di oppioidi riduce il rischio di vomito e nausea post-operatori, over-sedazione post-procedurale, iperalgesia indotta da oppioide, ileo paralitico, e complicanze a lungo termine come la dipendenza da oppioidi²¹.
3. Ventilazione. L'esecuzione dell'anestesia subaracnoidea/peridurale toracica consente l'esecuzione dell'intervento chirurgico senza la necessità di posizionare un tubo orotracheale poiché il blocco selettivo dei metameri toracici preserva l'attività del sistema nervoso autonomo garantendo la funzionalità del mantice diaframmatico e il tono muscolare faringo-laringeo; vengono inoltre preservati il drive respiratorio autonomo con la sua autoregolazione, il riflesso della tosse e l'attività peristaltica ortodromica²².

4. Rischio di delirium. Il ricorso ad anestesia neuro-assiale consente l'esecuzione degli interventi chirurgici a paziente pienamente vigile e cosciente garantendo l'eutimia e limitando la necessità di somministrare farmaci sedativi; tuttavia, è indicata e consigliata l'adozione di un piano sedativo intraoperatorio tale da rendere più tollerabile la procedura chirurgica; in questo senso è disponibile un'ampia varietà di farmaci sedativi che non aboliscono il drive respiratorio e in grado di consentire una sedazione adeguata al contesto operatorio.

Le tecniche neurassiali sono state già validate in campo ortopedico e ostetrico relativamente ai principali outcome di sopravvivenza, tuttavia, in chirurgia colo-rettale, i dati di letteratura presenti sono pochi e spesso derivanti da case-report o interventi eseguiti in urgenza.

ENHANCED RECOVERY AFTER SURGERY (ERAS)

La diffusione della laparoscopia, il miglioramento degli strumenti di analgesia ed anestesia ed una conoscenza dettagliata dei fattori coinvolti nella risposta fisiopatologica al trauma chirurgico, hanno consentito di migliorare il decorso post-operatorio dei pazienti riducendo in modo significativo i giorni di degenza e aumentando notevolmente il livello di soddisfazione del paziente.

Il programma chiamato "Fast-Track" o Enhanced Recovery After Surgery (ERAS)^{23 24} ideato nella seconda metà degli anni '90 dal professor H. Kehlet²⁵, rappresenta l'evoluzione della gestione peri-operatoria tradizionale del paziente sottoposto a chirurgia maggiore, al fine di consentire un sicuro e più precoce recupero post-operatorio. Il protocollo ERAS applicato alla chirurgia colo-rettale, si compone di un insieme di items, distinti in preoperatori, intra-operatori e post-operatori, che hanno l'obiettivo di ridurre lo stress provocato dal gesto chirurgico, accelerare la ripresa del paziente ed abbreviarne la degenza. I protocolli ERAS sono andati incontro ad una progressiva evoluzione, rispecchiando lo stato delle conoscenze nelle discipline chirurgiche ed anestesilogiche.

I punti essenziali di tale protocollo sono principalmente basati sui seguenti punti:

- Riduzione del periodo di digiuno peri-operatorio;
- Utilizzo di tecniche anestesilogiche e chirurgiche mininvasive;
- Migliore controllo del dolore post-operatorio attraverso l'analgesia multimodale;
- Ripresa precoce dell'alimentazione e della mobilizzazione sin dalle prime ore dopo l'intervento;
- Riduzione dei giorni di degenza;

L'introduzione del programma Fast-Track nella gestione del paziente chirurgico è sicuramente una delle novità più significative registrate negli ultimi anni in quanto richiede un radicale cambiamento delle tradizionali pratiche di assistenza del paziente operato. Il risultato che si vuole ottenere è quello di garantire nell'arco di 2-3 giorni post-operatori la totale ripresa dell'autonomia del paziente operato, in termini di mobilitazione, rialimentazione e controllo del dolore.

Paragonando la gestione peri-operatoria tradizionale a quella secondo il protocollo ERAS, la degenza peri-operatoria dei pazienti sottoposti a chirurgia colo-rettale si riduce mediamente di 5-6 giorni. Una più precoce dimissione non compromette la sicurezza del paziente e i casi di riammissione in ospedale sono ridotti.

FRAGILITÀ

La prevalenza della fragilità aumenta con l'avanzare dell'età e conferisce un elevato rischio di mortalità, istituzionalizzazione, cadute e ospedalizzazione^{26 27}.

Le potenziali definizioni di fragilità abbondano, identificando la fragilità come sinonimo di disabilità²³, comorbilità o vecchiaia avanzata²⁸. Sempre più spesso, i geriatri definiscono la fragilità come una sindrome biologica di riduzione della riserva e della resistenza agli stress esterni, risultante da un declino cumulativo di più sistemi fisiologici, che causa vulnerabilità a esiti avversi. Questo concetto distingue la fragilità dalla disabilità. C'è un crescente consenso sul fatto che i marcatori della fragilità includano il declino, associato all'età, della massa corporea magra, della forza, della resistenza, dell'equilibrio, della capacità di deambulazione e della scarsa attività, e che per costituire la fragilità debbano essere presenti clinicamente più componenti. La fragilità probabilmente comporta anche un declino della complessità fisiologica o della riserva in altri sistemi, che porta alla perdita della capacità omeostatica di resistere agli stress esterni e alle conseguenti vulnerabilità^{29 30 31}.

Sono stati sviluppati numerosi interventi geriatrici per migliorare gli esiti clinici dei pazienti anziani classificati come fragili³². Ad oggi esistono numerosi test per la valutazione e definizione del paziente fragile, quali Activities of Daily Living (ADL), Instrumental Activities of Daily Living (IADL), CIRS (Cumulative Illness Rating Scale), MNA (Mini Nutritional Assessment), MMSE (Mini Mental State Examination), Tilburg Index and PASE (Physical Activity Scale for the Elderly) e Gait Speed Test.

La chirurgia nei pazienti anziani è sempre stata caratterizzata da un certo grado di incertezza per quanto riguarda la valutazione preoperatoria e la valutazione del rischio. I pazienti fragili

rappresentano un'ampia fetta della popolazione chirurgica, pari all'11% dei pazienti di 65 anni o più³³.

Per queste ragioni, un approccio personalizzato ai pazienti chirurgici fragili è oggi mandatorio, e coinvolge molte figure professionali, tra cui il chirurgo, l'anestesista, lo specialista in geriatria, l'infermiere, il fisioterapista, al fine di effettuare una corretta selezione del candidato. I punti chiave sono il superamento dello stress chirurgico, un recupero adeguato e un tasso di morbilità e mortalità accettabile³⁴.

L'interesse emergente per la stratificazione del rischio è stato motivato anche dall'aumento dei costi sanitari legati al prolungamento dell'ospedalizzazione a causa dell'insorgenza di complicanze e del ritardo nel recupero postoperatorio.

INTRODUZIONE ALLO STUDIO

L'anestesia generale è la tecnica anestesiológica tradizionalmente più utilizzata per la maggior parte degli interventi di chirurgia addominale, mentre l'anestesia loco-regionale è preferita per interventi di chirurgia minore (chirurgia di parete) oppure per pazienti ad alto rischio anestesiológico³⁵. L'anestesia generale prevede l'impiego di farmaci dispensabili esclusivamente nello scenario operatorio in quanto la loro somministrazione deve essere eseguita da personale esperto nella loro gestione. Tra i farmaci necessari all'esecuzione dell'anestesia generale troviamo i bloccanti neuromuscolari e gli oppioidi maggiori, farmaci precedentemente correlati ad un elevato rischio di complicanze post-operatorie non chirurgiche, con tempi di recupero post-operatori più lunghi, costi e impatto ambientale notevolmente più alti. Inoltre, l'anestesia generale può avere un rischio peri-operatorio molto elevato in alcuni pazienti fragili, come i pazienti anziani o affetti da patologie cardiache e/o respiratorie^{36 37 38}. È stato riportato che le complicanze polmonari postoperatorie si verificano nel 4-22% dei pazienti sottoposti a chirurgia addominale in anestesia generale^{39 40}. I pazienti con grave malattia ostruttiva delle vie aeree hanno un'incidenza del 37% di complicanze toraciche postoperatorie ed evitare l'anestesia generale con intubazione orotracheale può ridurre il rischio di broncospasmo postoperatorio e diminuire il rischio di degenza in terapia intensiva⁴¹. Per questi motivi, oggi vi è un rinnovato interesse per l'uso di tecniche di anestesia neuro-assiale, ma gli studi che la associano alle tecniche di chirurgia mininvasiva si limitano alla media e piccola chirurgia e non prendono in considerazione la chirurgia oncologica maggiore^{42 43}. L'innovazione tecnologica e l'aumento delle skills anestesiológicas dei singoli operatori hanno consentito di praticare l'anestesia spino-peridurale toracica combinata (CSE) in maniera sicura, facilitando l'esecuzione di interventi chirurgici in pazienti ad alto rischio, che altrimenti avrebbero richiesto degenze ospedaliere prolungate e ricovero nei reparti di Terapia Intensiva⁴⁴.

In aggiunta, i programmi ERAS (Enhanced Recovery After Surgery), sono nati con l'obiettivo di garantire, dopo l'intervento, un recupero ottimale ed un ritorno precoce e sicuro alle attività quotidiane, ed hanno dedicato grande attenzione all'utilizzo di tecniche anestesiológicas di blocco periferico combinate all'anestesia generale, in associazione con tecniche chirurgiche mininvasive, al fine di garantire il miglior controllo del dolore post-operatorio e ridurre le complicanze. Infine, l'anestesia loco-regionale può contribuire alla riduzione dell'emissione dei vapori anestesiológicos nell'atmosfera ottenendo la riduzione delle notevoli implicazioni ambientali⁴⁵.

Sulla base di queste premesse, si è deciso di intraprendere uno studio prospettico osservazionale non randomizzato, in collaborazione tra le UOC di Chirurgia Coloretale e di Anestesia e Rianimazione della Fondazione Policlinico Universitario Campus Bio-Medico, con lo scopo di valutare la fattibilità e la sicurezza dell'esecuzione di interventi di chirurgia coloretale con tecnica mininvasiva, in pazienti fragili o ad alto rischio, con l'uso esclusivo di anestesia spinale. In una seconda fase, abbiamo comparato questo gruppo di pazienti con una coorte retrospettiva mediante un'analisi di Propensity Score Matching.

MATERIALI E METODI

Dal giugno 2021 al giugno 2023 sono stati arruolati prospetticamente tutti i pazienti, classificati come fragili, sottoposti a interventi di resezione oncologica del colon-retto con tecnica laparoscopica in anestesia spinale presso la UOC di Chirurgia Coloretale dalla Fondazione Policlinico Campus Bio-Medico di Roma.

Questo studio è stato condotto secondo i principi etici enunciati nella Dichiarazione di Helsinki ed è stata ottenuta l'approvazione del Comitato Etico Istituzionale. I pazienti hanno firmato un consenso informato dopo che è stata loro spiegata la procedura anestesiológica e chirurgica.

Criteri di inclusione

- Pazienti candidati a chirurgia elettiva oncologica del colon o del retto con approccio laparoscopico.
- Pazienti di età superiore o uguale a 65 anni
- Paziente classificati come fragili, ossia soggetti di età avanzata, affetti da patologie croniche multiple, di natura cardiovascolare, polmonare e/o neurologica, frequentemente disabili e con stato di salute instabile, identificati mediante l'esecuzione dei seguenti test Activities of Daily Living (ADL), Instrumental Activities of Daily Living (IADL), Cumulative Illness Rating Scale (CIRS), Physical Activity Scale for the Elderly (PASE) e Mini Mental State Examination (MMSE)^{46 47}.
- Classe ASA > 2
- Firma del consenso informato

Criteri di esclusione

- Mancata firma del consenso informato
- Paziente sottoposti a chirurgia in regime di urgenza
- Pazienti affetti da patologie infiammatorie del colon (diverticoliti, IBD)
- Pazienti di età inferiore a 65 anni.
- Pazienti non classificati come fragili in base all'esecuzione dei test suddetti.
- Allergia certificata a farmaci utilizzata per praticare l'anestesia neuroassiale.

Scopo dello studio

Lo scopo di questo studio è valutare la fattibilità e la sicurezza dell'esecuzione di interventi di chirurgia colo-rettale con tecnica mininvasiva per patologia oncologica in anestesia neuro-assiale, valutando gli outcomes a breve termine come, complicanze post-operatorie, ricovero in UTI, dolore post-operatorio, degenza ospedaliera, riammissione a 30 giorni, reintervento a 30 giorni e mortalità a 30 giorni.

In una seconda fase, le cartelle cliniche di 85 pazienti, di età superiore o uguale a 65 anni che erano stati classificati come fragili, in seguito all'esecuzione dei medesimi test e ai quali era stata diagnosticata una patologia oncologica di origine colica e, in seguito, sottoposti a procedure chirurgiche simili ma in anestesia generale, da gennaio 2018 a dicembre 2020, sono state esaminate come gruppo di controllo per eseguire un confronto mediante un'analisi di Propensity Score Matching.

Management anestesiológico

Preparazione in presala operatoria

Applicato il saturimetro ed eseguito un esame emogasanalitico (EGA), per la valutazione della performance respiratoria con triflow; si passa al posizionamento di un SNG preoperatorio con il fine di svuotare lo stomaco da eventuale contenuto ingerito e/o succhi gastrici. Si procede, quindi, al posizionamento di una cannula 20G in arteria radiale per il monitoraggio cruento della pressione arteriosa. Si completa il monitoraggio multiparametrico con la misurazione della SpO₂, tramite pulsossimetro, ed ECG per valutazione del ritmo e della frequenza cardiaca. Segue la premedicazione con blandi sedativi (es. midazolam).

Si procede, quindi, con l'esecuzione dell'anestesia sub aracnoidea:

- Si attua la puntura tra la decima vertebra toracica (T10) e la prima lombare (L1) dove per un volume totale intratecale massimo di 5 ml si somministra:
 - Bupivacaina iperbarica 0,5% 1 ml + fentanyl 15 mcg;
 - Ropivacaina ipobarica (concentrazione tra 0,25% e 0,4%) + clonidina 15 mcg;
- Esecuzione del blocco di fascia "Erector Spinae Plane Block" (ESPB) con Ropivacaina 0,5% secondo peso corporeo.
- Posizionamento di catetere peridurale come rescue per eventuale prolungamento dell'intervento oltre la normale durata dell'anestesia subaracnoidea.

Gestione intraoperatoria

Somministrazione di ossigeno terapia con VMK o NIV se ai controlli EGA incremento pCO₂ con acidosi o riduzione della pO₂ < 80 mmHg, mantenendo sempre il monitoraggio multiparametrico (ECG, NBP, SpO₂, IBP).

Anestesia neuro-assiale.

Applicazione del monitoraggio della etCO₂ (concentrazione di anidride carbonica raggiunta nella fase finale dell'espiazione) per verificare in continuo la pervietà delle vie aeree e, quindi, la funzione respiratoria.

Posizionamento di CV ed eventuale rimozione a fine intervento.

Valutazione dell'estensione del blocco anestetico secondo scala di Bromage; se il blocco risulta essere adeguato allora si può procedere con l'intervento chirurgico se, invece la tecnica dovesse fallire allora si praticherà l'anestesia generale.

Applicazione dell'analgia multimodale che include l'utilizzo di: Paracetamolo 1g, ketorolac 30 mg, desametasone 0,1 mg/kg, granisetron.

Adozione di un piano analgo-sedativo con dexmetomidina e/o remifentanyl in via preferenziale.

L'intervento deve essere supportato da anestesisti esperti in gestione delle vie aeree per la possibilità di dovere convertire in anestesia generale a seguito di complicanze chirurgiche od anestesilogiche.

Gestione post-operatoria

Al paziente è stata garantita l'ossigeno terapia solo se indicata sulla base di EGA in recovery room o in stanza di degenza, rivalutata la performance respiratoria con triflow giornaliera fino alla dimissione.

Qualora fosse indicato si continua con il monitoraggio multiparametrico non invasivo.

Prescrizione della terapia antalgica postoperatoria in recovery room e somministrazione:

- Se ancora presente blocco motorio iniziato toradol ev 90 mg in 24h;
- Se terminato il blocco sensitivo con NRS > 5 vengono somministrati boli di ropivacaina 0,125-0,2% 15-20 ml in peridurale e ketorolac 90 mg ev in 24 h;

Analisi statistica

Le caratteristiche dei pazienti sono state riassunte utilizzando le statistiche descrittive di base. Le variabili continue sono state presentate come valori medi \pm deviazione standard e confrontate con un test t sui singoli campioni. Per i dati categorici è stato utilizzato il test χ^2 e i risultati sono stati

espressi come percentuali. Tutte le analisi statistiche sono state eseguite con il software StataCorp2019 STATA Statistical Software: release 16 (College Station, TX: StataCorp LLC).

Date le possibili differenze nelle caratteristiche di base e chirurgiche tra i due gruppi, è stato utilizzato l'abbinamento del punteggio di propensione per identificare due gruppi di pazienti simili dal set di dati originale e per ridurre il bias sulla stima delle complicanze. Il propensity score è stato stimato utilizzando l'analisi di regressione logistica multivariata, con i gruppi come variabile dipendente e le caratteristiche di base e i fattori chirurgici come covariate. Il matching è stato eseguito con un algoritmo di greedy matching 1:1 senza sostituzione, con un'ampiezza del calibro pari a 0,2 volte la deviazione standard del propensity score.

Le variabili continue sono rappresentate dalla media e dalla media dei valori. Le variabili continue sono rappresentate dalla mediana (minimo-massimo) o dalla media \pm deviazioni standard (SD). Per analizzare le differenze nelle variabili categoriche, è stato applicato il test del chi-quadro o il test esatto di Fisher. Il test Wilcoxon rank-sum è stato utilizzato per confrontare le variabili continue tra i gruppi. $p < 0,05$ indica che le differenze tra i due gruppi erano statisticamente significative.

RISULTATI

Sono stati arruolati 87 pazienti, classificati come fragili, per essere sottoposti a interventi di resezione colo-rettale con tecnica laparoscopica in anestesia spinale presso la UOC di Chirurgia Coloretale dalla Fondazione Policlinico Campus Bio-Medico di Roma, dal giugno 2021 al giugno 2023. 4 di questi pazienti hanno rifiutato l'intervento in anestesia spinale e per 2 pazienti è stata necessaria la conversione in anestesia generale, per cui i pazienti inclusi nello studio sono stati 81. L'età media è stata di 77,4 anni. In tutti i pazienti, l'intervento è stato completato con successo in anestesia spinale e con tecnica laparoscopica. In tutti i pazienti è stata associata analgesia della parete addominale con tecnica Tap Block preoperatoria.

I pazienti nel post-operatorio hanno seguito le indicazioni del protocollo ERAS per la chirurgia coloretale: riabilitazione e rialimentazione precoce (stesso giorno dell'intervento o in I GPO). Nessun paziente ha manifestato episodi di vomito o nausea dopo l'intervento con canalizzazione ai gas in I o II GPO. La degenza ospedaliera media è stata di circa 4 giorni (range 3-7). Cinque pazienti (6.9 %) hanno necessitato di ricovero in Terapia Intensiva.

Nessun paziente è stato riammesso in ospedale a 30 giorni per complicanze o reintervento e la mortalità a 30 giorni è stata 0.

Dopo l'esclusione dei casi, 81 pazienti nel gruppo dell'anestesia neuroassiale e 85 pazienti nel gruppo dell'anestesia generale sono stati utilizzati per il propensity score matching. Alla fine, 72

pazienti di ciascun gruppo sono stati abbinati e analizzati statisticamente. Il confronto non ha mostrato differenze tra le caratteristiche intraoperatorie tra le due popolazioni ma ha documentato una riduzione significativa dei tassi di ricovero in UTI e di degenza ospedaliera in generale, rispettivamente $p < 0.001$ e 0.03 . Anche il numero di complicanze in generale è ridotto significativamente nel gruppo trattato con anestesia spinale. In particolare, la deiscenza di anastomosi ($p = 0.06$) e la polmonite post-operatoria ($p = 0.09$) sono risultate notevolmente ridotte ma senza significatività statistica. (Tabelle 4 e 5).

DISCUSSIONE

Ad oggi la colonna portante dell'anestesiologia negli interventi di chirurgia maggiore è, certamente, l'anestesia generale. L'utilizzo dell'anestesia spinale in chirurgia addominale è riservato soprattutto agli interventi di chirurgia di parete addominale. Rare sono le esperienze in letteratura che riportano il suo utilizzo in interventi di chirurgia maggiore. La possibilità di utilizzare questo tipo di anestesia in chirurgia addominale trova i primi riscontri scientifici in alcuni casi clinici eseguiti in regime di urgenza in pazienti estremamente fragili, che non avrebbero potuto sopportare un'anestesia generale⁴⁸. Già nel 2003, Hamad *et al.*⁴⁴ hanno pubblicato uno studio di fattibilità sull'anestesia locoregionale utilizzata per gli interventi di colecistectomia laparoscopica. Successivamente, Kar *et al.*⁴⁵ hanno pubblicato la serie clinica con il maggior numero pazienti (291) sottoposti ad intervento chirurgico di colecistectomia laparoscopica, configurando l'anestesia spinale come una tecnica anestesiologica fattibile e sicura per la gestione dei pazienti sottoposti a questo tipo di intervento, consentendo di evitare importanti complicanze, soprattutto in quella fascia di pazienti definiti fragili, in cui il rischio anestesiologico è molto elevato.

Nel 2017 è stata pubblicata una revisione sistematica con metanalisi⁴⁹ sulle colecistectomie laparoscopiche eseguite in anestesia spinale, concludendo che l'anestesia neuroassiale per questo tipo di chirurgia, benché fattibile, è associata a dolore intraoperatorio riferito alla spalla, ha richiesto una conversione in anestesia generale nel 3,4% dei casi e non ha mostrato prove di benefici respiratori per i pazienti con funzione polmonare normale.

Sicuramente l'utilizzo di un'anestesia locoregionale in chirurgia addominale trova il suo razionale se confinata al paziente anziano e fragile, con un alto rischio di complicanze post-operatorie di natura cardiovascolare e polmonare e di degenza in Terapia Intensiva.

Recentemente, Romanzi *et al.*⁵⁰ hanno pubblicato uno studio di fattibilità sull'utilizzo dell'anestesia neuroassiale in chirurgia addominale laparotomica in 70 pazienti durante la Pandemia da Covid-19, concludendo che questo tipo di anestesia abbia ridotto l'utilizzo di ricovero in terapia intensiva.

Esperienze da altre branche chirurgiche ci dicono come tale pratica anestesiologicala sia ormai universalmente condivisa. Ne è un esempio la chirurgia ginecologica ed ostetrica in cui, come sappiamo, nella gestione della partoriente l'anestesia combinata spino-peridurale rappresenta oggi il gold standard perché consente l'esecuzione dell'atto chirurgico a paziente completamente vigile e garantisce alla gestante un'analgesia efficace senza l'uso di oppioidi.

Come già accennato, l'utilizzo dell'anestesia generale, pur garantendo un miglior controllo sulla muscolatura striata, mediante l'utilizzo dei bloccanti del tono neuromuscolare, ed una maggiore durata dell'anestesia stessa, mette spesso il paziente a rischio di complicanze, in primis respiratorie^{38 39 40}.

L'intubazione endotracheale, ad esempio, ancora considerata irrinunciabile in quanto garantisce la protezione delle vie aeree dal rischio di aspirazione durante l'ipnosi, indotta dagli agenti anestetici e la miolisi indotta dai bloccanti neuromuscolari, caratterizza un rischio di broncospasmo post-operatorio, e quindi maggior rischio di ricovero presso l'unità di terapia intensiva; evitando l'intubazione, nell'anestesia spinale, si riesce a diminuire il rischio di degenza in terapia intensiva⁵¹, che nella nostra casistica si dimostra notevolmente ridotto rispetto al gruppo di controllo.

Unitamente a quanto precedentemente detto circa i danni da ventilazione, l'aspetto farmacologico è centrale in quanto, non somministrando farmaci che possano essere, direttamente od indirettamente, responsabili di eventi avversi, annulliamo i rischi clinici ad essi correlati; ad esempio il blocco neuro-muscolare residuo e l'over sedazione da oppioide, che, come noto, possono determinare ipoventilazione alveolare per riduzione della frequenza respiratoria e/o per inefficienza del muscolo diaframma e della muscolatura respiratoria.

Se quanto affermato è vero nel paziente ideale, lo è ancora di più nei pazienti fragili, dove esistono alterazioni morfo-funzionali responsabili di una normale riduzione della performance respiratoria che, se associati ad una serie di fattori iatrogeni, determinano un significativo aumento del rischio di insufficienza respiratoria post-operatoria, che si somma alla formazione di atelettasie a seguito della scomparsa del tono diaframmatico e dell'applicazione dello pneumoperitoneo.

Proprio nel rivolgerci a questa tipologia di pazienti, lo studio testimonia il rinnovato interesse per l'uso di tecniche di anestesia loco-regionale, prendendole finalmente in considerazione per la chirurgia oncologica maggiore.

Il nostro studio è il primo che riporta una casistica così ampia di interventi di chirurgia colica laparoscopici eseguiti esclusivamente in anestesia neuroassiale, e successivamente, la confronta con una coorte di pazienti operati in anestesia generale. La nostra serie clinica dimostra che l'esecuzione di interventi oncologici di resezione colo-rettale in anestesia loco-regionale è fattibile e sicura.

L'analisi dei dati ha evidenziato come l'anestesia neuroassiale riduca la degenza post-operatoria e, in modo particolare, l'accesso dei pazienti in Terapia Intensiva. Inoltre, si è dimostrata una riduzione delle complicanze post-operatorie nel gruppo sottoposto ad anestesia loco-regionale, seppur senza raggiungere la significatività statistica.

Il presente studio ha una serie di limitazioni, quali la natura monocentrica e il confronto tra i dati raccolti prospetticamente per il gruppo di anestesia neuroassiale e i dati retrospettivi per il gruppo di controllo storico provenienti dalle cartelle cliniche, ma si tratta di una prima analisi che ha mostrato dei risultati incoraggianti. Sicuramente, uno studio prospettico, seppur con delle oggettive difficoltà, è auspicabile per ridurre al minimo i bias di confronto.

Infine, la nostra analisi non prende in considerazione due fattori estremamente importanti che sicuramente in futuro saranno studiati. In particolare, l'impatto di questo tipo di anestesia sui costi ospedalieri, che, tenuta in considerazione la riduzione delle complicanze post-operatorie e la riduzione della degenza in Terapia Intensiva, potrebbero abbattersi e l'impatto anestesilogico sulla sostenibilità della sala operatoria⁵². La Green Surgery o Chirurgia Sostenibile è un argomento di grande tendenza negli ultimi anni vista la grande importanza che si sta riservando alla sostenibilità ambientale in tutti i settori. Il cambiamento climatico è una minaccia globale e gli anestetici inalatori contribuiscono al riscaldamento globale alterando le proprietà fotofisiche dell'atmosfera. In una prospettiva globale, vi è la necessità fondamentale di ridurre la morbilità e la mortalità perioperatoria e di fornire un'anestesia sicura. Pertanto, gli anestetici per via inalatoria rimarranno una fonte significativa di emissioni nel prossimo futuro. È quindi necessario sviluppare e implementare strategie per minimizzare il consumo di anestetici inalatori e ridurre l'impronta ecologica dell'anestesia inalatoria.

CONCLUSIONI

Il nostro studio dimostra come l'anestesia neuro-assiale, quando eseguita da un anestesista esperto, può rappresentare una valida alternativa all'anestesia generale per interventi di chirurgia maggiore coloretale per patologia oncologica, nei pazienti il cui rischio anestesilogico è elevato, con una notevole riduzione dei ricoveri in terapia intensiva e complicanze post-operatorie.

L'incremento del campione ed il confronto prospettico con un gruppo di pazienti operati in anestesia generale garantirà, certamente, una maggiore consapevolezza scientifica in merito all'utilizzo dell'anestesia neuro-assiale nella chirurgia maggiore del colon-retto con approccio mininvasivo.

	Spinal A.
N. of patients	87
N. of patients rejected spinal anaesthesia	4
Conversion of spinal to general anaesthesia	2
N. of patient studied	81
Age (year)	77.4± 10.95
Male gender (%)	41 (50.6%)
BMI	22.3 ± 5.85
Associated medical conditions (%)	
COPD	11 (13.6%)
Hypertension	53 (65.4%)
Diabetes mellitus	44 (54.3%)
Obesity	3 (3.7%)
Previous abdominal surgery (%)	6 (7.4%)
Previous RCT (%)	14 (17.3%)
Metastatic disease (%)	2 (2.5%)
Tumor location	
Right colon	34
Transverse colon	2
Left colon	29
Rectum	16

Tabella 1: Caratteristiche pre-operatorie

Spinal A.

N. of patients	81
Respiratory arrest	Nil
Cardiac arrest	Nil
Oxygen saturation (mean)	96-99% (97.6)
Respiratory rate (mean)	16-38 (23.4)
Hypotension (systolic below 100 mm of Hg)	8
Hypertensive episodes	Nil
Post-spinal headache	4 (4.9%)
Nausea/vomiting	9 (11.1%)
Low back pain (temporary)	6 (7.4%)
Neurological deficit	Nil

Tabella 2: Caratteristiche anestesiolgiche

Spinal A.

Operative time (range)	223 (90-355)
Blood loss (range)	380 (100-600)
Conversion to open surgery	0
Lymphnodes harvested	16 (12-21)
ICU recovery (%)	5 (6.2%)
Hospital stay (range)	4 (3-7)
Post-operative complications	
Anastomotic leakage	8 (9.8%)
Ileus	3 (3.7%)
Bleeding	3 (3.7%)
Pneumonia	0
UTI	1 (1.2%)
Wound infection	3 (3.7%)
Readmission	0
Reoperation	0
30-day mortality	0

Tabella 3: Caratteristiche intra e post-operatorie

	Spinal A.	General A.	<i>p</i>
N. of patients	72	72	
Age (year)	77.4± 10.95	75.2± 10.52	0.18
Male gender (%)	41 (56.9%)	49 (68%)	0.08
BMI	22.3 ± 5.85	22.8 ± 4.45	0.21
Associated medical conditions (%)			
COPD	11 (15.3%)	9 (12.5%)	0.63
Hypertension	53 (73.6%)	49 (68%)	0.61
Diabetes mellitus	44 (61.1%)	48 (66.6%)	0.59
Obesity	3 (4.1%)	1 (1.4%)	0.25
Previous abdominal surgery (%)	6 (8.3%)	7 (9.7%)	0.85
Previous RCT (%)	14 (19.4%)	12 (16.6%)	0.61
Metastatic disease (%)	2 (2.8%)	3 (4.1%)	0.28
Tumor location			
Right colon	32	30	
Transverse colon	2	3	
Left colon	26	28	
Rectum	12	11	

Tabella 4: Propensity Score Match Analysis (1:1). Caratteristiche pre-operatorie

	Spinal A.	General A.	<i>p</i>
Operative time (range)	223 (90-355)	200 (63-427)	0.43
Blood loss (range)	380 (100-600)	430 (100-650)	0.36
Conversion to open surgery (%)	2 (2.7%)	3 (4.15%)	0.25
Lymphnodes harvested	16 (12-21)	17 (13-24)	0.23
ICU recovery	5	22	<0.001
Hospital stay (range)	4 (3-7)	7 (4-10)	0.03
Post-operative complications			
Anastomotic leakage	8	13	0.06
Ileus	3	3	1
Bleeding	3	2	0.45
Pneumonia	0	4	0.09
UTI	1	0	0.49
Wound infection	3	4	0.27
Readmission	0	1	0.49
Reoperation	0	1	0.49
30-day mortality	0	1	0.49

Tabella 5: Propensity Score Match Analysis (1:1). Caratteristiche intra e post-operatorie

BIBLIOGRAFIA

- ¹ AIOM 2022, I Numeri del Cancro in Italia 2022, Intermedia editore.
- ² Hartman, Andrea N., et al. "An Update on the Epidemiology, Molecular Characterization, Diagnosis, and Screening Strategies for Early-Onset Colorectal Cancer." *Gastroenterology*, vol. 160, no. 4, Mar. 2021, pp. 1041–1049,
- ³ Dekker, Evelien, et al. "Colorectal Cancer." *The Lancet*, vol. 394, no. 10207, Oct. 2019, pp. 1467–1480, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31631858/,
- ⁴ Brenner, Hermann, et al. "Colorectal Cancer." *Lancet (London, England)*, vol. 383, no. 9927, 2014, pp. 1490–1502, www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24225001.
- ⁵ Nelson H, Petrelli N, Carlin A, et al: Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst* 93:583, 2001
- ⁶ Hohenberger W, Weber K, Matzel K, Papadopoulos T, Merkel S. Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central ligation--technical notes and outcome *Colorectal Dis* 2009;11(10):354–364.
- ⁷ L. de Calan, B. Gayet, P. Bourlier, Perniceni T. *Chirurgia del retto con accesso laparotomico e laparoscopico. Encyclopédie Médico-Chirurgicale*. 2004.
- ⁸ Heald RJ. Total mesorectal excision is optimal surgery for rectal cancer: a Scandinavian consensus. *The British journal of surgery*. Oct 1995;82(10):1297-1299.
- ⁹ Moertel CG, Fleming TR, MacDonald JS, et al: Fluorouracil plus levamisole as effective adjuvant therapy after resection of stage III colon carcinoma: a final report. *Ann Intern Med* 122:321, 1995
- ¹⁰ O' Connel MJ, Laurie JA, Kahn M, et al: Prospectively randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy in patients with high-risk colon cancer. *J Clin Oncol* 16:295, 1998
- ¹¹ Wolmark N, Rockette H, Mamounas E, et al: Clinical trial to assess the relative efficacy of fluorouracil and leucovorin, fluorouracil and levamisole, and fluorouracil, leucovorin, and levamisole in patients with Dukes' B and C carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project C-04. *N Engl J Med* 350:2343, 2004
- ¹² Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al: Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 350: 2343, 2004
- ¹³ Watt DG, McSorley ST, Horgan PG, McMillan DC. Enhanced Recovery After Surgery: Which Components, If Any, Impact on The Systemic Inflammatory Response Following Colorectal Surgery?: A Systematic Review. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Sep;94(36):e1286.
- ¹⁴ Walter CJ, Maxwell-Armstrong C, Pinkney TD, Conaghan PJ, Bedford N, Gornall CB, Acheson AG. A randomised controlled trial of the efficacy of ultrasound-guided transversus abdominis plane (TAP) block in laparoscopic colorectal surgery. *Surg Endosc*. 2013.
- ¹⁵ Canet J, Gallart L. Postoperative respiratory failure: pathogenesis, prediction, and prevention. *Curr Opin Crit Care*. 2014 Feb;20(1):56-62. doi: 10.1097/MCC.000000000000045. PMID: 24240985.
- ¹⁶ Patel SK, Bansal S, Puri A, Taneja R, Sood N. Correlation of Perioperative Atelectasis With Duration of Anesthesia, Pneumoperitoneum, and Length of Surgery in Patients Undergoing Laparoscopic Cholecystectomy. *Cureus*. 2022 Apr 18;14(4):e24261.
- ¹⁷ Beitler JR, Malhotra A, Thompson BT. Ventilator-induced Lung Injury. *Clin Chest Med*. 2016 Dec;37(4):633-646. doi: 10.1016/j.ccm.2016.07.004. Epub 2016 Oct 14. PMID: 27842744; PMCID: PMC5131805.
- ¹⁸ Sprung J, Gajic O, Warner DO. Review article: age related alterations in respiratory function - anesthetic considerations. *Can J Anaesth*. 2006 Dec;53(12):1244-57. doi: 10.1007/BF03021586. PMID: 17142659.
- ¹⁹ Della Corte L, Mercurio A, Morra I, Riemma G, De Franciscis P, Palumbo M, Viciglione F, Borrelli D, Laganà AS, Vizzielli G, Bifulco G, Giampaolino P. Spinal Anesthesia versus General Anesthesia in Gynecological Laparoscopic Surgery: A Systematic Review.
- ²⁰ Schwartz RH, Hernandez S, Noor N, Topfer J, Farrell K, Singh N, Sharma A, Varrassi G, Kaye AD. A Comprehensive Review of the Use of Alpha 2 Agonists in Spinal Anesthetics. *Pain Physician*. 2022 Mar;25(2):E193-E201.
- ²¹ Colvin LA, Bull F, Hales TG. Perioperative opioid analgesia-when is enough too much? A review of opioid-induced tolerance and hyperalgesia. *Lancet*. 2019 Apr 13;393(10180):1558-1568. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30430-1. PMID: 30983591.
- ²² Corcione N, Karim H, Mina B, Pisano A, Dikmen Y, Kondili E, Nicolini A, Fiorentino G, Caldeira V, Ubeda A, Papadakos P, Wittenstein J, Singha S, Sovani M, Panda C, Tani C, Khatib M, Perren A, Ho K, Esquinas A. Non-invasive ventilation during surgery.
- ²³ Gustafsson UO, Hausel J, Thorell A, Ljungqvist O, Soop M, Nygren J; Enhanced Recovery After Surgery Study Group. Adherence to the enhanced recovery after surgery protocol and outcomes after colorectal cancer

-
- surgery. *Arch Surg*. 2011 May;146(5):571-7. doi: 10.1001/archsurg.2010.309. Epub 2011 Jan 17. PMID: 21242424.
- ²⁴ Gustafsson UO, Scott MJ, Hubner M, Nygren J, Demartines N, Francis N, Rockall TA, Young-Fadok TM, Hill AG, Soop M, de Boer HD, Urman RD, Chang GJ, Fichera A, Kessler H, Grass F, Whang EE, Fawcett WJ, Carli F, Lobo DN, Rollins KE, Balfour A, Baldini G, Riedel B, Ljungqvist O. Guidelines for Perioperative Care in Elective Colorectal Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society Recommendations: 2018. *World J Surg*. 2019 Mar;43(3):659-695. doi: 10.1007/s00268-018-4844-y.
- ²⁵ Wilmore DW, Kehlet H. Management of patients in fast track surgery. *BMJ*. 2001 Feb 24;322(7284):473-6. doi: 10.1136/bmj.322.7284.473. PMID: 11222424; PMCID: PMC1119685.
- ²⁶ Rockwood K, Stadnyk K, MacKnight C, McDowell I, Hebert R, Hogan DB. A brief clinical instrument to classify frailty in elderly people. *Lancet*. 1999;353:205–206.
- ²⁷ Speechley M, Tinetti M. Falls and injuries in frail and vigorous community elderly persons. *J Am Geriatr Soc*. 1991;39:46–52.
- ²⁸ Winograd CH, Gerety MB, Chung M, Goldstein MK, Dominguez F Jr, Vallone R. Screening for frailty: criteria and predictors of outcomes. *J Am Geriatr Soc*. 1991;39:778–784.
- ²⁹ Campbell AJ, Buchner DM. Unstable disability and the fluctuations of frailty. *Age Ageing*. 1997;26:315–318.
- ³⁰ Buchner DM, Wagner EH. Preventing frail health. *Clin Geriatr Med*. 1992;8:1–17.
- ³¹ Fried LP, Walston J. Frailty and failure to thrive. In: Hazzard WR, Blass JP, Ettinger WH Jr, Halter JB, Ouslander J, eds. *Principles of Geriatric Medicine and Gerontology*. 4th ed. New York: McGraw Hill; 1998:1387–1402.
- ³² Applegate WB, Miller ST, Graney MJ, et al. A randomized, controlled trial of a geriatric assessment unit in a community rehabilitation hospital. *N Engl J Med*. 1990;322:1572–1578.
- ³³ Audisio RA, Pope D, Ramesh HS, Gennari R, van Leeuwen BL, West C, Corsini G, Maffezzini M, Hoekstra HJ, Mobarak D, Bozzetti F, Colledan M, Wildiers H, Stotter A, Capewell A, Marshall E. Shall we operate? Preoperative assessment in elderly cancer patients (PACE) can help. A SIOG surgical task force prospective study. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008; 65: 156-63.
- ³⁴ Fagard K, Leonard S, Deschodt M, Devriendt E, Wolthuis A, Prenen H, Flamaing J, Milisen K, Wildiers H, Kenis C; The impact of frailty on postoperative outcomes in individuals aged 65 and over undergoing elective surgery for colorectal cancer: A systematic review. *J Geriatr. Oncol* 2016; 7: 479-491
- ³⁵ Marik PE. Propofol: Therapeutic indications and side-effects. *Curr Pharm Des*. 2004;10:3639–49.
- ³⁶ Mingus ML. Recovery advantages of regional anesthesia compared with general anesthesia: Adult patients. *J Clin Anesth*. 1995;7:628–33.
- ³⁷ Rashed S, Gallant B, Grace M, Jolly DT. Recovery characteristics following induction of anaesthesia with a combination of thiopentone and propofol. *Can J Anaesth*. 1994;41:1166–71
- ³⁸ Rodgers A, Walker N, Schug S, McKee A, Kehlet H, van Zundert A, et al. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: Results from overview of randomised trials. *BMJ*. 2000;321:1493.
- ³⁹ Garibaldi RA, Britt MR, Coleman ML, Reading JC, Pace NL. Risk factors for postoperative pneumonia. *American Journal of Medicine* 1981;70:677–80.
- ⁴⁰ Hall JC, Tarala RA, Hall JL, Mander J. A multivariate analysis of the risk of pulmonary complications after laparotomy. *Chest* 1991;99:923–7.
- ⁴¹ Wong DH, Weber EC, Schell MJ, Wong AB, Anderson CT, Barker SJ. Factors associated with postoperative pulmonary complications in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Anesthesia and Analgesia* 1995;80:276–84.
- ⁴² Hamad MA, El-Khattary OA. Laparoscopic cholecystectomy under spinal anesthesia with nitrous oxide pneumoperitoneum: A feasibility study. *Surg Endosc*. 2003;17:1426–8.
- ⁴³ Kar M, Kar JK, Debnath B. Experience of laparoscopic cholecystectomy under spinal anesthesia with low-pressure pneumoperitoneum--prospective study of 300 cases. *Saudi J Gastroenterol*. 2011 May-Jun;17(3):203-7. doi: 10.4103/1319-3767.80385. PMID: 21546725; PMCID: PMC3122092.
- ⁴⁴ Mohamed Hamdy Ellakany. Thoracic spinal anesthesia is safe for patients undergoing abdominal cancer surgery *Anesth Essays Res*. 2014 May-Aug; 8(2): 223–228. doi: 10.4103/0259-1162.134516: 10.4103/0259-1162.134516
- ⁴⁵ Marie-Luise Rüksam, Philippe Kruse, Yvonne Dietzler, Miriam Kropf, Birgit Bette, Alexander Zarbock, Se-Chan Kim, Christian Hönemann. A call for immediate climate action in anesthesiology: routine use of minimal or metabolic fresh gas flow reduces our ecological footprint. *Can J Anaesth*. 2023 Mar;70(3):301-312.
- ⁴⁶ Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie MA; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001 Mar;56(3):M146-56. doi: 10.1093/gerona/56.3.m146. PMID: 11253156.

-
- ⁴⁷ Sciacchitano S, Carola V, Nicolais G, Sciacchitano S, Napoli C, Mancini R, Rocco M, Coluzzi F. To Be Frail or Not to Be Frail: This Is the Question-A Critical Narrative Review of Frailty. *J Clin Med*. 2024 Jan 26;13(3):721. doi: 10.3390/jcm13030721. PMID: 38337415; PMCID: PMC10856357.
- ⁴⁸ Kumar CM, Corbett WA, Wilson RG. Spinal anaesthesia with a micro-catheter in high-risk patients undergoing colorectal cancer and other major abdominal surgery. *Surg Oncol*. 2008 Aug;17(2):73-9. doi: 10.1016/j.suronc.2007.10.025.
- ⁴⁹ Longo MA, Cavalheiro BT, de Oliveira Filho GR. Laparoscopic cholecystectomy under neuraxial anesthesia compared with general anesthesia: Systematic review and meta-analyses. *J Clin Anesth*. 2017 Sep;41:48-54. doi: 10.1016/j.jclinane.2017.06.005.
- ⁵⁰ Romanzi A, Dragani TA, Adorni A, Colombo M, Farro A, Maspero M, Zamburlini B, Vannelli A. Neuraxial anesthesia for abdominal surgery, beyond the pandemic: a feasibility pilot study of 70 patients in a suburban hospital. *Updates Surg*. 2023 Sep;75(6):1691-1697. doi: 10.1007/s13304-023-01554-z.
- ⁵¹ Wong DH, Weber EC, Schell MJ, Wong AB, Anderson CT, Barker SJ. Factors associated with postoperative pulmonary complications in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Anesthesia and Analgesia* 1995;80:276–84.
- ⁵² Rübsam ML, Kruse P, Dietzler Y, Kropf M, Bette B, Zarbock A, Kim SC, Hönemann C. A call for immediate climate action in anesthesiology: routine use of minimal or metabolic fresh gas flow reduces our ecological footprint. *Can J Anaesth*. 2023 Mar;70(3):301-312. doi: 10.1007/s12630-022-02393-z.