

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI CATANIA

**DOTTORATO DI RICERCA
“BASIC AND APPLIED BIOMEDICAL SCIENCES”
XXXI CICLO**

**TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA E
RISCHIO DI DEISCENZA DELLE ANASTOMOSI
CHIRURGICHE DEL COLON:
ABDOMINAL CALCIUM SCORE
NOSTRA ESPERIENZA**

TESI DI DOTTORATO

Dott.ssa Claudia Trombatore

**Coordinatore:
Chiar.mo Prof. M. Libra**

**Tutor:
Chiar.mo Prof. A. Di Cataldo**

INDICE

INTRODUZIONE	3
Epidemiologia e definizione di deiscenza	4
Diagnosi radiologica	7
Diagnosi laboratoristica	10
Fattori di rischio	11
MATERIALI E METODI	19
RISULTATI	26
DISCUSSIONE	29
CONCLUSIONI	36
REFERENCES	38

INTRODUZIONE

Vivere intensamente gli anni del mio dottorato di ricerca tra studio scientifico e lavoro ospedaliero in prima linea come Medico Radiologo ha fatto maturare in me il desiderio di approfondire un tema di interesse pratico quotidiano nella gestione dei pazienti chirurgici.

Ad oggi, nonostante la continua innovazione tecnico-metodologica e i notevoli progressi raggiunti, alcune procedure chirurgiche sono ancora gravate da una mortalità post-operatoria pari a circa il 4% e da complicanze non mortali nel 20-40% dei casi [1].

La deiscenza dell'anastomosi chirurgica rappresenta la più temuta e la più severa complicanza in chirurgia colon-rettale.

Per le importanti ripercussioni che tale affezione assume in termini di mortalità/morbilità dei pazienti, di spesa sanitaria e persino di contenzioso medico-legale, sarebbe auspicabile riuscire a prevenirla.

A tale scopo, da anni si indaga sui meccanismi fisiopatologici che determinano il verificarsi del leakage e sui possibili fattori di rischio per tale complicanza.

L'aterosclerosi potrebbe essere un fattore implicato nel processo di deiscenza, in quanto spia di un'alterazione del microcircolo della parete colica che interferisce con i fisiologici processi di riparazione tissutale a livello delle anastomosi.

Il grado di aterosclerosi dell'aorta addominale è stato quantizzato radiologicamente utilizzando un indice di Tomografia Computerizzata noto come "abdominal calcium score".

In primis, questo lavoro si propone di effettuare un breve excursus sulle più salienti conoscenze epidemiologiche e fisio-patonegetiche riguardanti il "*problema deiscenza*" attualmente riportate in letteratura.

Successivamente, saranno analizzati e discussi i dati tratti dalla nostra esperienza riguardo al ruolo dell'abdominal calcium score nella predizione del rischio di deiscenza in una casistica di pazienti sottoposti a resezione chirurgica per patologia neoplastica del colon-retto.

Epidemiologia e definizione di deiscenza

La deiscenza anastomotica è una complicanza post-operatoria estremamente severa, fortunatamente non molto frequente nella pratica clinica.

In letteratura si stima che essa abbia un'incidenza variabile tra il 3% ed il 19% in chirurgia colo-rettale [2].

Diversi studi dimostrano l'insorgenza della deiscenza è correlata ad un aumento della mortalità, che oscilla tra il 12% ed il 27%, e ad un'elevazione della morbilità, con allungamento della degenza ospedaliera fino 36-39 giorni, ovvero quadruplicato rispetto a quanto accade nei pazienti dimessi senza tale complicanza.

Il leakage dell'anastomosi chirurgica ha inoltre un impatto sfavorevole sulla prognosi del pz, in quanto determina incremento del rischio di recidiva locale di malattia e dunque riduzione della sopravvivenza a lungo termine in pazienti operati nel distretto anatomico colico [3,4].

La complessità del “problema deiscenza” è tale che in atto non esiste un consenso universale sulla definizione di tale entità patologica [5].

Tradizionalmente la definizione *anatomica* di deiscenza è: <<difetto della parete intestinale in corrispondenza del sito di anastomosi, con conseguente anomala comunicazione tra lo spazio intra- ed extra-luminale>>.

Molti Autori includono nella definizione anche le immediate conseguenze cliniche della deiscenza, definendola come: <<perdita di contenuto intestinale che genera versamento/raccolta fluida intorno al sito anastomotico oppure stravasato attraverso la ferita cutanea, l'ano o il drenaggio chirurgico>>.

Poiché le metodiche di Imaging strumentale (X-ray, Computed Tomography) sono sempre più utilizzate nel riconoscimento della deiscenza in pazienti con sospetto clinico, esiste anche una definizione dei “radiological leaks”, intesi come spandimento di mezzo contrasto dal sito di anastomosi chirurgica durante clisma opaco, oppure evidenza di specifici segni TC (versamento, ascesso, bolle aeree extra-luminali intestinali) nei tessuti peri-anastomotici.

Le motivazioni dell'assenza di un criterio di definizione univoco vanno ricercate principalmente nel fatto che la deiscenza è una complicanza multifattoriale che può manifestarsi clinicamente in maniera diversa da paziente a paziente, includendo sia forme asintomatiche/paucisintomatiche, sia forme caratterizzate da febbre, ascessi, setticemia, peritonite e persino disfunzione multiorgano (MOF).

Talvolta i leaks anastomotici si appalesano in ritardo nel post-operatorio, anche dopo la dimissione ospedaliera, e ciò impone la necessità di un adeguato follow-up [6].

Van Rooijen e al. in un recente studio pubblicato su *World Journal Gastroenterology* [5] hanno osservato che gli articoli sulle deiscenze anastomotiche coliche riportate in letteratura da chirurghi asiatici sono numericamente molto inferiori rispetto a quelle riportate da chirurghi occidentali; ciò potrebbe essere dovuto sia alle differenze etniche, genetiche e socio-culturali che comportano una diversa incidenza delle patologie coliche tra le due popolazioni, sia al fatto che gli asiatici segnalano solo leaks clinicamente significativi che implicano re-intervento chirurgico, mentre gli occidentali riportano anche leaks sub-clinici trattati conservativamente.

In base all'entità e alla gravità le deiscenze anastomotiche possono dunque essere stadiate in una delle sette classi della classificazione internazionale delle complicanze chirurgiche di Clavien-Dindo [7]:

APPENDIX A. Classification of Surgical Complications

Grades	Definition
Grade I:	Any deviation from the normal postoperative course without the need for pharmacological treatment or surgical, endoscopic and radiological interventions. Acceptable therapeutic regimens are: drugs as antiemetics, antipyretics, analgetics, diuretics and electrolytes and physiotherapy. This grade also includes wound infections opened at the bedside.
Grade II:	Requiring pharmacological treatment with drugs other than such allowed for grade I complications. Blood transfusions and total parenteral nutrition are also included.
Grade III:	Requiring surgical, endoscopic or radiological intervention
Grade III-a:	intervention not under general anesthesia
Grade III-b:	intervention under general anesthesia
Grade IV:	Life-threatening complication (including CNS complications) [†] requiring IC/ICU-management
Grade IV-a:	single organ dysfunction (including dialysis)
Grade IV-b:	multi organ dysfunction
Grade V:	Death of a patient
Suffix 'd':	If the patient suffers from a complication at the time of discharge (see examples in Appendix B, http://Links.Lww-.com/SLA/A3), the suffix "d" (for 'disability') is added to the respective grade of complication. This label indicates the need for a follow-up to fully evaluate the complication.

[†] brain hemorrhage, ischemic stroke, subarachnoidal bleeding, but excluding transient ischemic attacks (TIA); IC: Intermediate care; ICU: Intensive care unit
www.surgicalcomplication.info

La classificazione di *Rahbari* è quella che l'International Study Group of Rectal Cancer (ISREC) suggerisce di adottare più specificatamente nei casi in cui la complicità post-operatoria sia la deiscenza dell'anastomosi; essa pone in correlazione la gravità dei leaks con le strategie terapeutiche necessarie alla loro risoluzione, individuando così tre categorie [8]:

- Grade A: anastomotic leakage results in no change in patients' management
- Grade B: leakage requires active therapeutic intervention but is manageable without re-laparotomy
- Grade C: anastomotic leakage requires re-laparotomy

I pazienti con leaks A/B vengono sottoposti a trattamento conservativo con terapia antibiotica o con drenaggio delle raccolte per via endoscopica, percutanea, chirurgica; in genere l'anastomosi intestinale viene mantenuta e preservata [9].

I leaks C necessitano di re-intervento laparotomico, che si conclude quasi sempre con la dismissione dell'anastomosi colica e con il confezionamento di una colostomia cutanea permanente [9].

Diagnosi radiologica

Durante il periodo post-operatorio il sospetto di insorgenza di una fistola anastomotica nasce dalla constatazione di una serie di segni e sintomi clinici, la cui entità non sempre è proporzionale alla gravità del danno dovuto alla deiscenza [10].

Alcune manifestazioni cliniche sono aspecifiche: ileo paralitico persistente, aumento della quantità di fluido dai drenaggi in situ, insorgenza di sofferenza renale, leucocitosi, febbre, sintomi respiratori e cardiaci.

In altri casi le condizioni cliniche sono maggiormente indicative: peritonite, fuoriuscita di residui fecali dalla ferita o dai drenaggi.

L'Imaging radiologico ha un ruolo insostituibile sia nella conferma diagnostica che nella stadiazione della deiscenza, condizionando fortemente le successive scelte terapeutiche.

Controlli di routine in tutti i pazienti operati potrebbero ridurre l'intervallo tra l'intervento chirurgico e la diagnosi di leak consentendone la risoluzione tempestiva; tuttavia, la loro applicazione su larga scala trova notevoli ostacoli, rappresentati da: eccessiva esposizione a radiazioni ionizzanti, elevati costi, falsi positivi dovuti a deiscenze subcliniche, errori diagnostici nella distinzione tra reperti di normale anatomia post-chirurgica e complicanza in fase iniziale.

Le metodiche diagnostiche impiegate nella rilevazione del leakage sono essenzialmente la radiografia con mdc endocavitario (clisma opaco) e la Tomografia Computerizzata.

È stato riportato che la sensibilità e il valore predittivo negativo dell'Imaging radiologico (Rx con mezzo di contrasto e TC) nello studio delle anastomosi chirurgiche è rispettivamente del 65% e 73%, con percentuale di falsi negativi intorno al 35% [11].

Doeksen et al. [12] hanno dimostrato che nella detezione dei leaks anastomotici l'esame Rx contrastografico ha una sensibilità superiore del 14% rispetto a quella della TC ed un valore predittivo negativo più elevato del 10%.

Limiti dell'esame radiografico sono tuttavia rappresentati da falsi negativi al clisma opaco sia in caso di anastomosi colon-rettali distali, per mancata

visualizzazione dello spandimento di mezzo di contrasto dal difetto parietale a causa del gonfiaggio del catetere a palloncino proprio nella sede dell'anastomosi [13], sia in caso di anastomosi coliche prossimali, per eccessiva diluizione del mezzo di contrasto somministrato per via rettale o per insufficiente pressione endoluminale, con conseguente inadeguata distensione della parete viscerale proprio nella sede della deiscenza [14]. Di contro è stato riportato che la TC è in grado di diagnosticare leakage anastomotici in circa il 48-100% dei casi [15]. I due segni TC più suggestivi della presenza di deiscenza sono rappresentati dal riconoscimento di immagini d'aria libera fuori dalle pareti intestinali e dal riscontro di raccolte fluido-aeree nei tessuti peri-anastomotici (Fig.1).

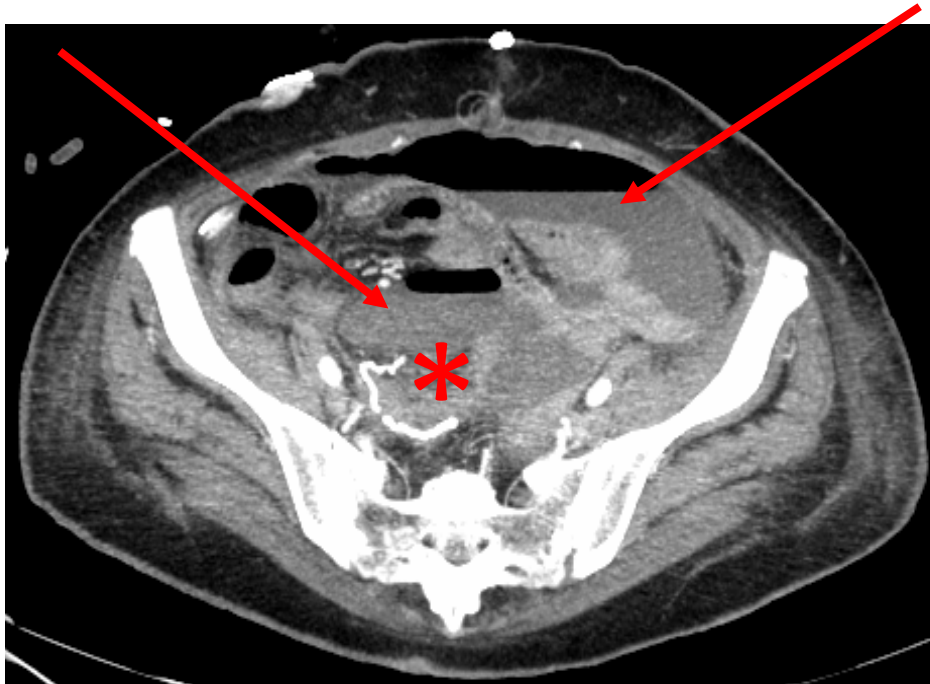


Fig 1: Immagine TC esemplificativa di un grave caso di deiscenza. La sutura meccanica utilizzata per effettuare l'anastomosi appare discontinua (asterisco); le frecce segnalano la presenza di abbondanti raccolte idro-aeree extra-luminali intestinali in addome

I falsi negativi alla TC (35-49% dei casi) dipendono principalmente dal timing dell'esame, essendo più elevati nell'immediato post-operatorio quando la quantità degli spandimenti extra-luminali è ancora troppo esigua per consentirne il rilevamento nelle immagini radiologiche [15].

Ad ogni modo, gli indiscutibili vantaggi della TC derivano dal maggior potere risolutivo, dalla panoramicità, dalla facilità e rapidità di esecuzione e soprattutto dalla capacità di rilevare cause responsabili dei sintomi clinici manifestati dal paziente diverse dalla deiscenza e spesso extra-intestinali, quali ascessi intra-addominali o emorragie.

Alcuni Autori riportano che le possibilità diagnostiche della TC aumentano quando l'esame è eseguito con contestuale somministrazione di mdc per os se l'anastomosi intestinale è alta o per rectal se è bassa; tal e procedura, infatti consente di individuare leak anche molto esili [16-18].

In epoca moderna la TC è sempre più impiegata come guida per l'esecuzione di trattamenti conservativi di Radiologia Interventistica che consistono nel drenaggio percutaneo mini-invasivo di raccolte, versamenti, ascessi peri-anastomotici; nell'ambito della gestione del paziente con deiscenza anastomotica ciò conferisce alla TC oltre che il consolidato ruolo diagnostico, anche quello terapeutico [19].

Attualmente non è stato definito un vero e proprio gold standard diagnostico delle deiscenze chirurgiche e non è escluso che entrambe le metodiche, radiografica e TC, possano essere usate contestualmente sfruttandone la complementarietà.

Diagnosi laboratoristica

Vari studi hanno mirato a ricercare indici bioumorali da utilizzare come parametri per supportare il sospetto clinico di deiscenza post-chirurgica.

Gli indici proposti sono per la gran parte l'espressione dello stato di flogosi locale e sistemica che il leak anastomotico genera.

Herwig et al., ad esempio, hanno suggerito che il livello di citochine pro-infiammatorie, come interleuchina 1 β , interleuchina 6 e fattore di necrosi tumorale- α , è significativamente aumentato in pazienti sottoposti a chirurgia colo-rettale che sviluppano durante il periodo post-operatorio una complicanza peritonitica [20].

Anche la proteina C-reattiva potrebbe essere un marker [21].

Alcuni studi biomolecolari hanno ipotizzato che alterazioni nel processo di cicatrizzazione dell'anastomosi siano almeno in parte legate a disordini congeniti della matrice extracellulare (ECM). Ciò sembrerebbe suffragato dal riscontro di un rapporto significativamente inferiore del collagene di tipo I/III in pazienti che sviluppavano problemi anastomotici rispetto a quelli privi di complicanze post-operatorie. Anche una significativa elevazione dell'espressione di metallo proteinasi nella tonaca mucosa (MMP-1 e MMP-2) e nella tonaca sottomucosa (MMP-2 e MMP-9) della parete gastrointestinale nei casi di deiscenza avvalorerebbe tale ipotesi [22].

Altri Autori hanno proposto come marcatore dei processi di deiscenza l'endotossina (LPS) nel fluido drenato a livello dell'anastomosi; essi hanno dimostrato che sia la concentrazione di LPS nel liquido di drenaggio sia l'escrezione giornaliera di tale molecola sono significativamente più elevate in pazienti con leaks anastomotici [23].

Fattori di rischio

Tuttora i meccanismi patogenetici che determinano l'insorgenza della deiscenza dell'anastomosi chirurgica sono scarsamente conosciuti.

Alla base di tale complicanza sembrerebbe esserci una concomitanza di variabili avverse e dunque un'eziopatogenesi complessa e multifattoriale.

La letteratura riporta ampiamente che i fattori più importanti nel processo di cicatrizzazione post-chirurgica della parete intestinale sono riassumibili in due categorie [24-26]:

- Fattori locali:

➤ legati alla malattia di base

- Infiltrazione neoplastica
- Radioterapia neoadiuvante
- Malattie infiammatorie croniche
- Infezioni

➤ legati alla tecnica chirurgica

- Sede e tipologia di intervento
- Caratteristiche dell'anastomosi
- Urgenza/elezione
- Complicanze intra-operatorie
- Expertise dell'operatore

- Fattori sistemici:

➤ fisiologici/costituzionali

- età
- sesso
- fumo
- obesità

➤ comorbilità

- Anemia
- Diabete
- Uremia
- Insufficienza cardio-circolatoria/respiratoria

Nel realizzare l'anastomosi il chirurgo rammenta cinque variabili fondamentali nel processo di guarigione della cicatrice, riassunte dall'acronimo inglese "S.N.A.P": Sepsis, Nutrition, Anatomy, therapeutic Procedures [26].

Nel confezionamento, sia manuale che meccanico, delle anastomosi colorettrali è importante garantire la buona vascolarizzazione dei tessuti, evitando stiramenti e trazione sui lembi [27].

È noto che l'incidenza di deiscenza anastomotica nella resezione anteriore del retto (circa 18% dei casi) è significativamente superiore rispetto agli interventi di resezione (emicolectomia destra e sinistra) che prevedono la realizzazione di anastomosi intraperitoneali (circa 10% dei casi).

Confezionare durante l'atto chirurgico una ileostomia di protezione riduce il rischio di successive complicanze, in quanto la diversione fecale lontana dal sito chirurgico favorisce la guarigione dell'anastomosi e nell'eventualità di deiscenza evita l'instaurarsi dello stato settico [28-29].

Il posizionamento di uno o più drenaggi pelvici dopo interventi complessi come l'escissione totale del meso-retto (TME) può limitare il fallimento anastomotico [30].

Un dato interessante è costituito dagli effetti che la legatura vascolare chirurgica ha sul processo di guarigione dell'anastomosi.

La vascolarizzazione arteriosa intestinale è affidata a due grosse arterie: la mesenterica superiore che provvede all'irrorazione dell'intestino tenue e della metà destra del colon; la mesenterica inferiore che irrorata il colon di sinistra, il sigma e il retto (Fig 2).

I due sistemi non sono rigidamente separati, anzi sono correlati da una serie di circoli anastomotici che si supportano reciprocamente per garantire lo stato di omeostasi.

Tra questi circuiti di connessione i maggiori sono l'arcata di Riolo e l'arcata di Drummond.

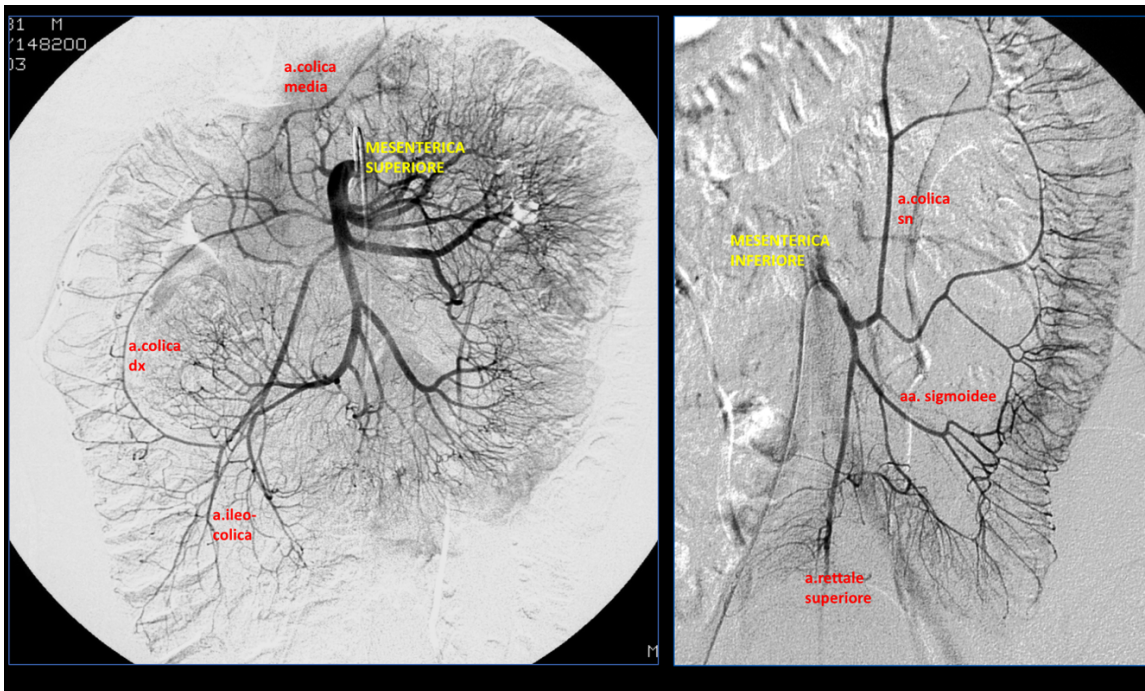


Fig 2: immagini angiografiche selettive del circolo arterioso della mesenterica superiore e inferiore.

L'arcata di Riolano realizza un'anastomosi tra il ramo ascendente dell'arteria colica media, che origina dalla mesenterica superiore, e il ramo ascendente dell'arteria colica sinistra, che origina dalla mesenterica inferiore. L'arcata marginale di Drummond stabilisce una comunicazione tra le due mesenteriche ricevendo un apporto sia dalle arterie ileocolica, colica destra e media, che sono rami della mesenterica superiore, sia dalla colica sinistra, che è ramo della mesenterica inferiore; l'arteria marginale decorre lungo l'inserzione mesenteriale del colon sinistro e dà origine alle arterie rette che sono destinate ad irrorare la parete colica.

Il retto è vascolarizzato dalle arterie rettali superiore, media e inferiore e da rami minori dall'arteria sacrale media. L'arteria rettale superiore è un ramo della mesenterica inferiore; la rettale media proviene dall'iliaca interna, mentre la rettale inferiore deriva dalla pudenda interna, a sua volta ramo dell'iliaca interna.

È stato dimostrato che nelle resezioni coliche di sinistra la legatura della arteria mesenterica inferiore sopra l'origine della colica sinistra (legatura alta) aumenta di 3,8 volte il rischio di deiscenza rispetto alla legatura subito

al di sotto dell'origine di tale ramo ovvero all'origine della rettile superiore (legatura bassa).

Ciò si spiega considerando che nella legatura alta l'irrorazione dell'anastomosi è garantita solo dalla colica media attraverso l'arteria marginale, mentre nella legatura bassa la perfusione dell'anastomosi è sostenuta anche dalla colica sinistra attraverso i suoi rami discendenti [27,28].

La presenza di varianti anatomiche vascolari, quali ad esempio l'assenza dell'arteria marginale di Drummond (5% della popolazione) o l'insufficiente connessione tra la colica sinistra e l'arcata di Riolo nel cosiddetto punto critico di Griffith, espongono la flessura colica splenica e il colon sinistro al rischio ischemia. Anche patologie acquisite dei vasi mesenterici, quali aterosclerosi ed arteriopatie, possono incrementare il rischio di ischemia e di deiscenza anastomotica del colon [28].

Una correlazione tra ischemia e patogenesi della deiscenza anastomotica è stata enfatizzata da Vignali in uno studio eseguito valutando la vascolarizzazione del colon discendente con esame eco-Doppler intraoperatorio; il rilievo già durante l'atto chirurgico di una riduzione del flusso arterioso in tale distretto era predittivo del verificarsi di una successiva deiscenza anastomotica [31].

Vari studi hanno anche dimostrato che il verificarsi del leakage è più frequente negli interventi eseguiti in regime di urgenza oppure in caso di prolungamento dei tempi operatori [4].

Nel periodo intra-operatorio, ad esempio, una profonda ipotensione successiva ad uno stato di ipertensione diastolica preoperatoria può aumentare notevolmente il rischio di deiscenza soprattutto se si verifica contemporaneamente una perdita ematica ≥ 250 ml [32].

Qualora il colon risenta di pre-esistenti affezioni che ne compromettono l'integrità parietale (ad esempio: malattie infiammatorie croniche, diverticolosi colica, pregressi trattamenti chemio-radioterapici), risulta comprensibile che il processo di guarigione dell'anastomosi è maggiormente a rischio di fallimento con instaurazione della deiscenza.

L'uso preventivo di terapia antibiotica per via sistemica potrebbe rappresentare un fattore protettivo; tuttavia, è stata dimostrata solo una differenza marginale, con significatività del 5%, relativamente al beneficio di somministrare precauzionalmente farmaci antimicrobici sistemici nel periodo peri-operatorio [4].

È noto che alcuni fattori costituzionali (sesso, BMI) ed acquisiti (fumo, ASA score, uso di steroidi o statine, malattie dell'apparato cardio-vascolare) possono rappresentare co-fattori del fenomeno di deiscenza.

Riguardo alla variabile sesso, Matthiessen et al. ha evidenziato nella sua casistica che solo il 3% delle donne andava incontro a deiscenza di colostomia rispetto al 29% dei pazienti di sesso maschile [33].

Analisi statistiche hanno inoltre dimostrato che i fumatori hanno un aumento del rischio di leaks anastomotici rispetto ai non fumatori, così come gli alcolisti rispetto agli astemi [34].

Ulteriori studi hanno rivelato che un BMI maggiore o uguale a 30 kg/m² è significativamente associato con un aumento generale del rischio di complicanze post-chirurgiche; il razionale va ricercato nel fatto che pazienti con elevato BMI hanno una bassa tensione di ossigeno regionale per l'abbondanza di tessuto adiposo, sono spesso diabetici e richiedono tempi operatori più lunghi, spesso con perdite ematiche più ingenti. La conoscenza della quantità e della distribuzione del tessuto adiposo è di notevole importanza per il chirurgo poiché modifica la percezione dell'anatomia e riduce lo spazio del campo operatorio, aumentando la difficoltà tecnica [35]. I pazienti obesi, inoltre, hanno una sottostante compromissione immunitaria linfocitaria [36] e una maggiore tensione sulla linea di sutura che ne può facilitare infezione e/o rottura [37,38].

L'uso di corticosteroidi nel periodo preoperatorio aumenta il rischio di deiscenza di circa 4 volte o addirittura di 10 volte se l'uso è cronico [39]. A tal proposito, Sliker et al. ha riportato che l'incidenza di deiscenza variava da un valore di 5,2% nei pazienti che non facevano uso di steroidi, ad un valore di 19% nei pazienti che ne avevano fatto uso nel periodo pre-

operatorio fino ad un valore massimo del 50% nei pazienti in terapia cronica [40].

Relativamente all'ASA (American Society of Anesthesiologists) score, punteggio globale che valuta lo stato fisico pre-operatorio dei pazienti, è stato riportato che un valore superiore a 2 è presente nella maggior parte dei pazienti che incorrono in complicanze [29].

I fattori di rischio riportati, seppur molto diversi tra loro, sembrerebbero avere come comun denominatore un'azione di interferenza con i processi di cicatrizzazione delle anastomosi chirurgiche per l'instaurarsi di alterazioni di perfusione, con conseguente ischemia tissutale nel sito chirurgico [31].

Il processo di guarigione dell'anastomosi chirurgica è estremamente complesso ed avviene in tre fasi distinte ma che si sovrappongono tra loro [41-42]:

- Infiammazione
- Fibroplasia/ generazione tessutale
- Rimodellamento

Il taglio chirurgico è a tutti gli effetti un trauma per tessuti e pertanto provoca nella parete intestinale una “non pathogen-associated inflammation”.

Essa si svolge con una fase acuta, che vede protagonisti prima i neutrofili e poi i macrofagi M1, con rilascio di citochine pro-infiammatorie (TNF-alfa, IL-1beta, IL-6, IL-12) ed attivazione di proteasi e collagenasi.

Segue la fase tardiva dell'infiammazione in cui si impongono e prevalgono progressivamente fenomeni anti-infiammatori, quali attivazione di macrofagi M2 e secrezione di fattori di crescita (transforming growth factor-TGF, vascular endothelial growth factor-VEGF, IL-10).

Successivamente si assiste alla generazione di tessuto di granulazione che mira a colmare la ferita chirurgica. Macrofagi pro-fibrotici e miofibroblasti producono matrice extra-cellulare, collagene e fibronectina.

Contemporaneamente si attivano processi di angiogenesi, con incremento del flusso ematico nella parete intestinale.

Nella fase di rimodellamento i “macrofagi fibrolitici” producono metalloproteinasi di matrice (MMP) che modellano il collagene, principalmente localizzato nello strato sottomucoso della parete intestinale, provvedendo così alla cicatrizzazione e alla tenuta dell’anastomosi.

Ogni insulto, sia di natura infettiva, che infiammatoria, che ischemica, può alterare questi delicati processi bio-umorali, determinando l’insorgere della deiscenza.

Come recentemente dimostrato da Jinyao Shi [42], l’esposizione dei macrofagi ad uno stato di ischemia nel sito chirurgico, mantiene attiva la loro sottopopolazione M1 “pro-infiammatoria” (fig.3), impedendo il passaggio ai successivi steps di guarigione dell’anastomosi e dunque aumentando la probabilità di leakage.

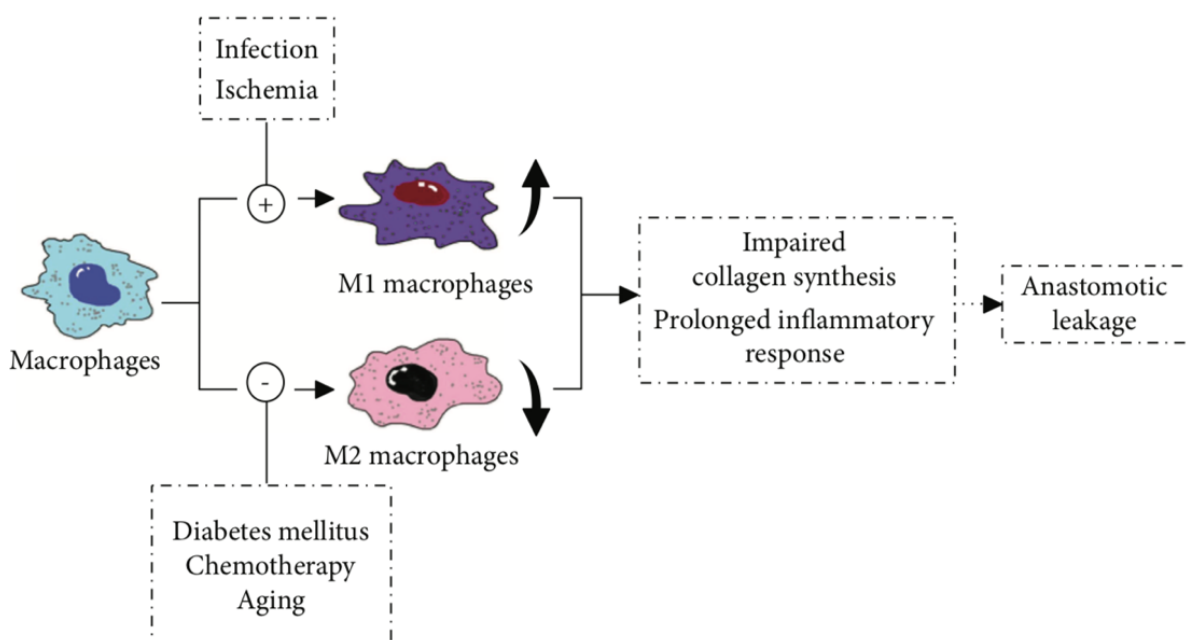


Fig 3: possibili interazioni dei fattori di rischio di deiscenza (età, diabete, ischemia) nel processo di guarigione dell’anastomosi [42].

A tal proposito, Tekin et al [43] hanno dimostrato con un esperimento su 24 topi cavia che l’antitrombina III, principale inibitore fisiologico della trombina, protegge degli effetti deleteri dell’ischemia/riperfusione nel sito chirurgico, aumentando la pressione di rottura dell’anastomosi e favorendo la produzione locale di idrossiprolina.

L'integrità e il buon funzionamento del microcircolo intestinale rappresenta quindi una prerogativa indispensabile per il buon esito dell'anastomosi. Fawcett et al [44], sottoponendo ad esame istologico la parete del colon in pazienti sottoposti a resezione chirurgica, hanno evidenziato che nei casi in cui si era verificata la deiscenza dell'anastomosi esistevano maggiori alterazioni dello stato dei vasi sanguigni nei vari strati della parete: iperplasia intimale, degenerazione della tonaca media, placche aterosclerotiche e stenosi luminale. Gli Autori hanno inoltre stabilito nei pazienti affetti da deiscenza un'associazione statisticamente significativa tra la presenza di fattori di rischio per patologia macro-vascolare (fumo, ipertensione) e alterazioni del microcircolo nel distretto colico. Ciò rappresenta una spiegazione per il fatto che i principali fattori di rischio per aterosclerosi e per patologia vascolare sono anche fattori di rischio per deiscenza delle deiscenze chirurgiche [45].

MATERIALI E METODI

Il nostro studio è stato condotto con modalità retrospettiva.

Sono stati reclutati 57 pazienti, 39 maschi e 18 femmine, che nel periodo compreso tra gennaio 2011 e giugno 2018 erano stati sottoposti ad interventi chirurgici per patologie colon-rettali presso il reparto di Chirurgia Generale dell’Azienda Ospedaliero-Universitaria “Policlinico-Vittorio Emanuele” di Catania.

30/57 pazienti avevano sviluppato nel periodo post-operatorio complicanze dovute a deiscenza anastomotica (*gruppo casi/deiscenza*); 27/57 invece erano stati dimessi senza alcuna complicanza post-operatoria (*gruppo controlli/no deiscenza*).

Attraverso la consultazione delle cartelle cliniche, è stato compilato un database contenente i dati più importanti della storia clinica (fisiologica, patologica remota e prossima) di ciascun paziente: età, sesso, BMI, fumo, diabete, ASA score, numero giorni di ricovero.

I nostri pazienti erano stati tutti sottoposti a resezione colica per patologia neoplastica.

Dall’archivio RIS-PACS di Radiologia sono stati recuperati gli esami TC pre-operatori a cui ogni paziente si era precedentemente sottoposto.

Tutti gli esami TC erano stati ottenuti con scanner TC spirale multidedettore “Optima CT600” 64 strati (General Electric Healthcare), prima e dopo somministrazione e.v. di mdc (Iomeron 350/400), con protocollo di acquisizione per addome standard caratterizzato da i seguenti parametri:

- Scan type: helical
- Slice thickness: 1,25 mm
- Rotation time: 0,8 s
- Pitch: 0,98
- Tilt:0,0
- Matrice: 512 x 512

In tutti i pazienti che avevano sviluppato la complicanza post-operatoria, la diagnosi di deiscenza era stata posta attraverso esame TC (fig.4 e 5).

Ai fini del nostro studio, sono state impiegate le sequenze basali pre-contrastografiche estrapolate dalle TC pre-operatorie di tutti i pazienti.

Le immagini sono state retro-ricostruite modificando lo spessore di strato a 2,5mm e trasferite su consolle Advantage Window 4.6 per il post-processing.

Le calcificazioni dell'aorta addominale sono state quantizzate attraverso il calcolo del Calcium Score utilizzando il "metodo Agatston" già applicato allo studio dell'aterosclerosi del distretto arterioso coronarico.

L'analisi è stata realizzata sulle immagini assiali acquisite in senso cranio-caudale da un piano passante per il tripode celiaco fino al carrefour aorto-iliaco (Fig.6).

In accordo con il sistema Agatston sono state considerate tutte le placche ateromasiche calcifiche con una densità media superiore a 130 H.U. Ad ogni placca è stato attribuito un punteggio in base al valore della propria densità media:

0 per 0-129 HU, 1 per 130-199 HU, 2 per 200-299 HU, 3 per 300-399 HU, 4 per densità >400 HU. Tale valore è stato moltiplicato per l'area della placca, calcolata automaticamente tracciando una ROI ed espressa in mm², ottenendo così uno score di placca (Fig.7).

Infine, l'AAC (Abdominal Aortic Calcification) di ogni paziente è stato ottenuto sommando gli score di tutte le singole placche.

Con i risultati ottenuti sono state create quattro diverse classi di rischio preoperatorio di deiscenza anastomotica:

- classe 0: AAC score pari a 0
- classe 1: AAC score tra 1 e 99
- classe 2: AAC score tra 100 e 399
- classe 3: AAC score >400

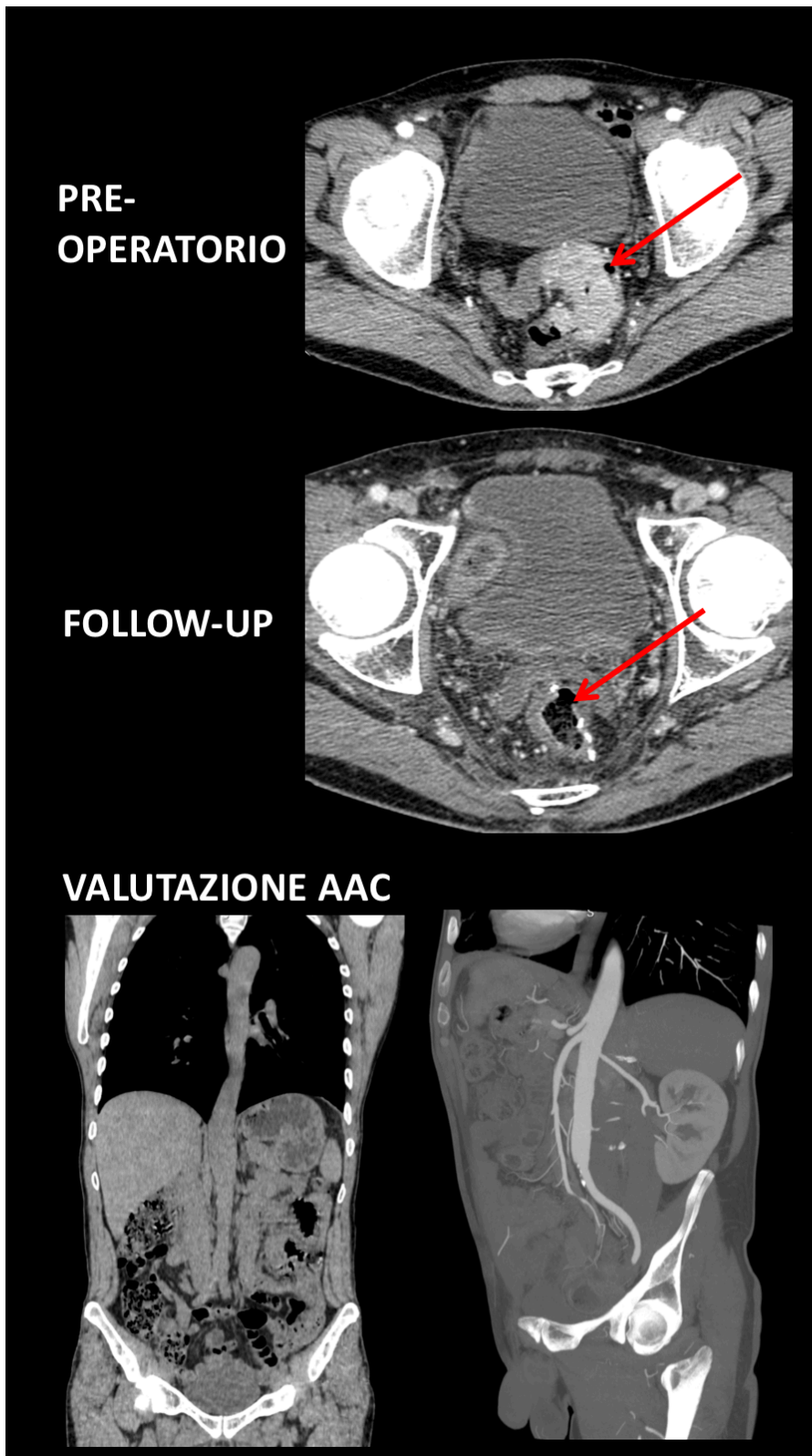


Fig: 4: paziente maschio, 64 anni, sottoposto a resezione anteriore del retto per voluminosa neoplasia al passaggio sigma-retto.

Al follow-up oncologico (circa 12 mesi) l'anastomosi chirurgica appare regolarmente confezionata, senza recidiva locale.

Lo studio dell'AAC evidenzia assenza di calcificazioni parietali lungo tutta l'aorta toracica e addominale; solo una puntiforme calcificazione era rilevabile sull'arteria iliaca sinistra, comunque oltre il nostro campo di misurazione (immagine MIP obliqua).

Conclusione: paziente "no deiscenza", classe 0 AAC.

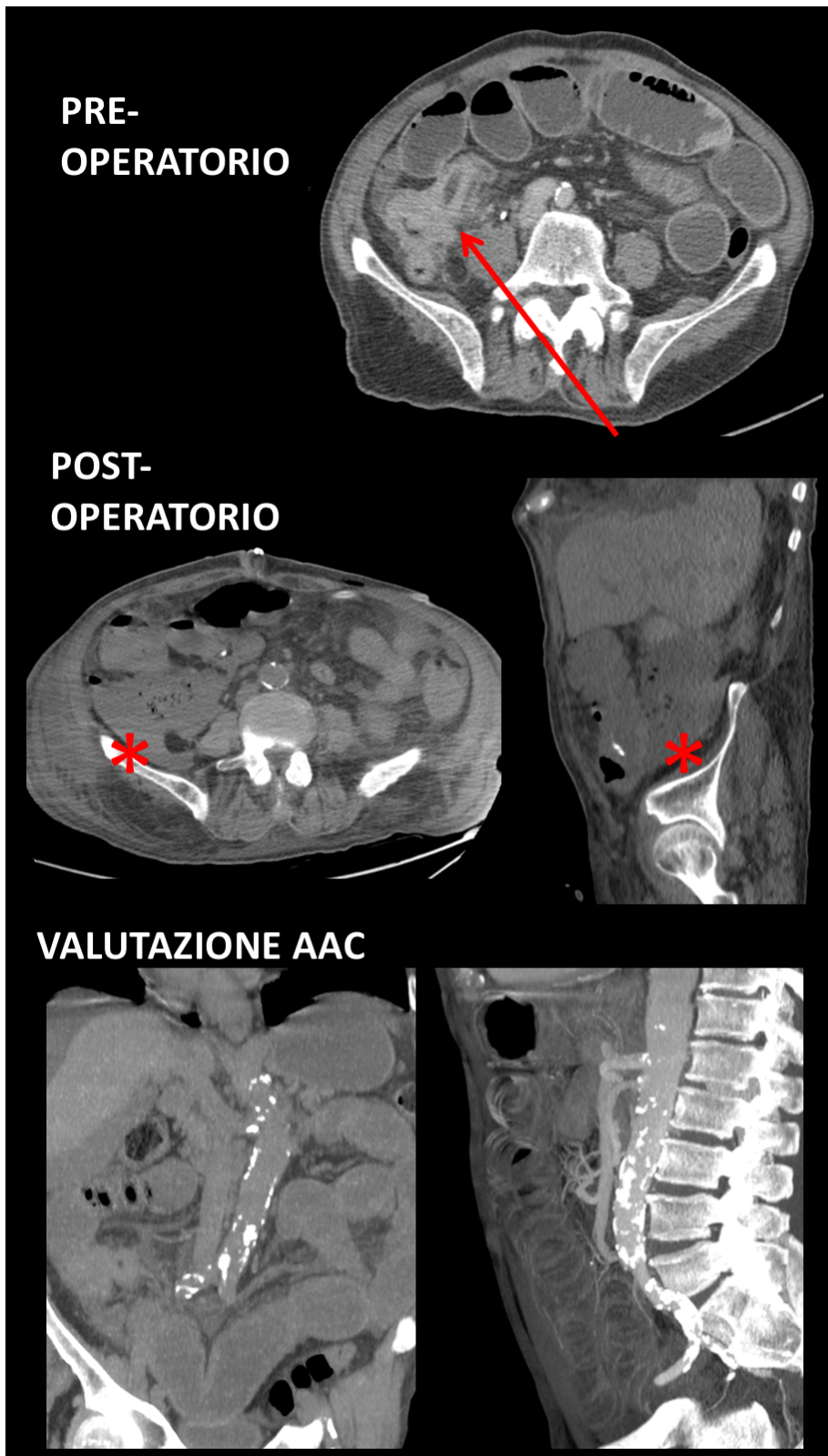


Fig: 5: paziente maschio, 75 anni, sottoposto ad emicolectomia destra per voluminosa neoplasia del cieco (freccia) infiltrante l'ultima ansa ileale e determinante ostruzione e distensione del piccolo intestino a monte.

Il controllo TC in quinta giornata post-operatoria evidenzia raccolta fluida peri-anastomotica, compatibile con deiscenza (asterischi).

Lo studio dell'AAC evidenzia multiple calcificazioni parietali lungo tutta l'aorta addominale e all'origine dei vasi splanchnici (immagini MPR coronale e MIP sagittale).

Conclusione: paziente "deiscenza", classe 3 AAC.

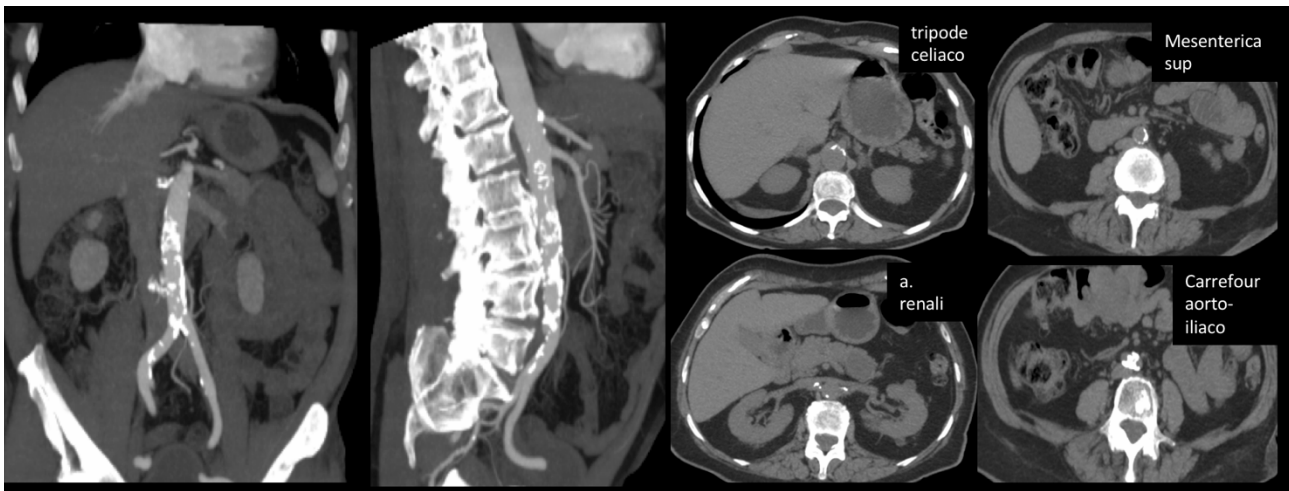


Fig 6: immagini TC che dimostrano la presenza di multiple placche calcifiche a livello dell'aorta addominale (riformattazioni coronale e obliqua).
 Le misurazioni del AAC sono state effettuate su scansioni assiali senza mezzo di contrasto e.v., estese da un piano passante per il tripode celiaco fino al carrefour aorto-iliaco.

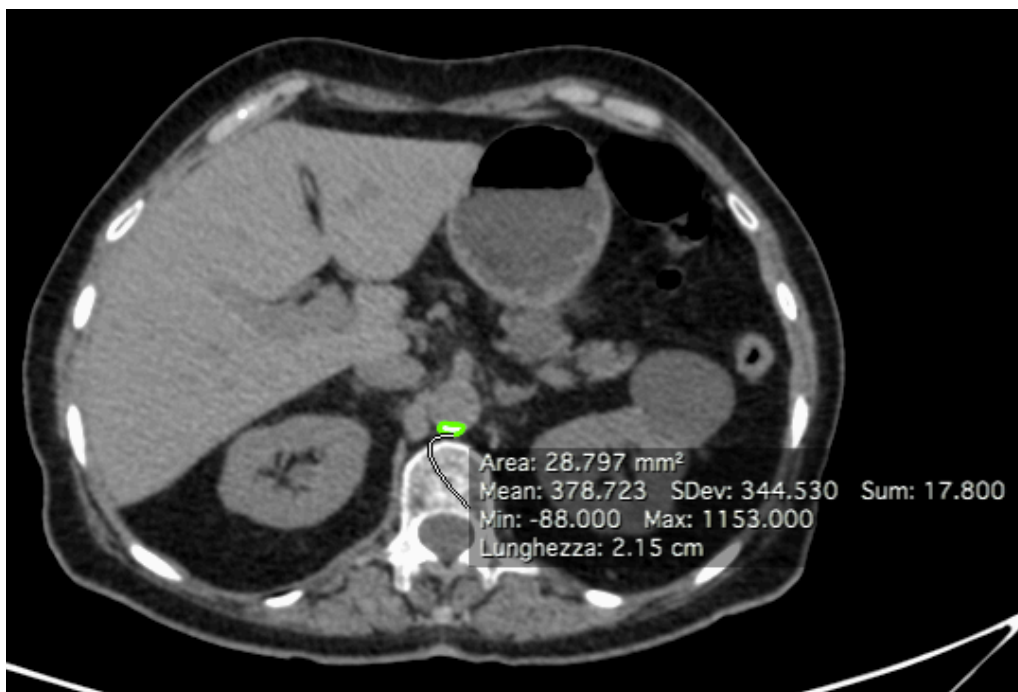


Fig 7: Le calcificazioni dell'aorta addominale di ciascun paziente sono state quantizzate utilizzando il "metodo Agatson", secondo la seguente formula:
 $\text{calcium score placca} = \text{punteggio di densità (H.U.)} \times \text{area (mm}^2\text{)}$

È stato preparato un foglio di calcolo Excel con i dati di tutti pazienti, separati in base all'appartenenza nel gruppo "casi" e "controlli", contenente le più importanti variabili descrittive (età, sesso, BMI, fumo, diabete, ASA score, giorni di ricovero) e i valori di AAC (vedi tabella 1).

Le variabili quantitative dei due gruppi sono state confrontate mediante t-test di Student.

I valori di AAC nei due gruppi sono stati confrontati utilizzando il test U-test di Mann-Whitney, ponendo come livello di significatività $P < 0.05$.

La distribuzione dei valori di AAC è stata rappresentata utilizzando il grafico di Box&Whisker.

Il valore dell'AAC nel predire l'insorgenza di complicanze chirurgiche è stato analizzato mediante analisi ROC, calcolando gli intervalli di confidenza al 95% per i valori di soglia ottenuti.

TABELLA 1: schema riassuntivo dei dati relativi ai pazienti dei due gruppi “casi” e “controlli”.

CASI (30)	ETA'	SESSO	BMI	FUMO (PY)	DIABETE	ASA SCORE	GG RICOVERO	VALORE AAC	CLASSE AAC
S.G.	68	M	24	Ex fumatore	SI	3	35	142	2
L.V.	72	M	29,5	Ex fumatore	SI	2	28	874	3
C.G.	81	F	19	NO	NO	3	108	573	3
D.F.	82	M	26,5	SI	SI	3	27	876	3
L.G.	66	F	27	SI	NO	2	31	87,5	1
F.C.	82	F	32	NO	SI	2	27	242	2
S.C.	74	F	29	Ex fumatore	SI	2	29	766	3
D.G.	80	M	23	NO	SI	3	33	745,1	3
A.A.	88	F	21	SI	NO	3	31	514,6	3
A.P.	70	M	25	Ex fumatore	SI	3	25	862	3
C.S.	73	M	24	SI	NO	3	23	3	1
P.A.	65	M	21	Ex fumatore	NO	2	19	99	1
S.F.	64	M	28	Ex fumatore	NO	2	21	407	3
L. S.	80	M	20	SI	SI	2	49	97,1	1
L.S.	81	F	19	NO	NO	3	31	169,8	2
O.S.	66	M	31	NO	SI	2	18	343,9	2
L.G.	75	F	27	SI	SI	2	15	565,2	3
P.G.	68	M	27	SI	SI	3	16	655,4	3
G.F.	72	M	25	SI	NO	3	22	406,8	3
C.C.	63	F	21	SI	NO	2	21	0	0
F.A.	80	M	29	Ex fumatore	SI	3	29	559	3
M.G.	88	F	23	Ex fumatore	NO	3	44	822,8	3
F.C.	60	M	22	NO	NO	3	18	276,3	2
C.D.	61	M	30	NO	NO	3	16	224,4	2
B.A.	81	M	20	SI	SI	3	21	897,9	3
G.M.	55	M	28	SI	NO	3	23	0	0
F.C.	79	M	21	Ex fumatore	NO	3	22	319	2
G.M.	40	M	24	NO	NO	2	20	0	0
P.O.	69	M	24	SI	SI	2	32	930,2	3
S.R.	79	F	23	Ex fumatore	NO	2	36	845	3
CTRL (27)	ETA'	SESSO	BMI	FUMO (PY)	DIABETE	ASA SCORE	GG RICOVERO	VALORE AAC	CLASSE AAC
P.S.	54	M	28	SI	SI	2	8	382,6	2
R.C.	44	M	22	Ex fumatore	NO	2	7	0	0
S.M.	43	M	25	SI	SI	2	6	30,9	1
D.M.	80	M	24	SI	SI	3	10	186,1	2
R.N.	76	M	29	NO	SI	3	8	76	1
R.G.	89	M	21	Ex fumatore	NO	3	10	133,4	2
B.F.	54	M	24	Ex fumatore	NO	3	11	0	0
D.S.	78	M	23	NO	SI	2	8	0	0
D.A.	58	M	23	NO	NO	3	8	0	0
F.I.	64	M	27	Ex fumatore	NO	3	13	62,3	1
L.F.	50	M	21	SI	NO	2	6	0	0
M.A.	75	M	24	SI	SI	3	9	101,2	2
M.C.	68	M	22	Ex fumatore	SI	3	14	113,2	2
M.M.	64	F	19	NO	NO	2	7	0	0
P.G.	51	F	21	NO	NO	2	8	6,8	1
P.G.	66	M	29	SI	NO	3	8	141	2
S.C.	67	M	28	Ex fumatore	SI	3	9	25	1
Z.C.	78	F	26	SI	SI	3	10	44,3	1
G.A.	82	F	21,5	NO	SI	3	11	472,6	3
B.A.	84	F	25,5	SI	NO	2	10	647	3
G.R.	69	M	26,4	Ex fumatore	SI	3	7	134,5	2
R.G.	75	F	29	NO	NO	3	12	625	3
S.G.	68	M	24	NO	SI	2	11	844	3
C.C.	64	M	26,5	SI	NO	2	10	38,8	1
C.L.	71	F	25	NO	NO	3	15	470,8	3
C.C.	77	F	21	NO	SI	2	11	471,9	3
L.G.	78	M	28	SI	NO	3	12	962	3

RISULTATI

Abbiamo calcolato che l'età media dei pazienti nel gruppo “deiscenza” è di 72 anni (deviazione standard $\pm 10,41$), mentre nel gruppo “no deiscenza” è di circa 67,6 anni (deviazione standard $\pm 12,31$).

La distribuzione dei pazienti nei due sessi è la seguente:

- casi: 66,6% maschi, 33,3% femmine;
- controlli: 70% maschi; 30% femmine.

I valori medi di BMI nei due gruppi risultano: 24,7 (deviazione standard $\pm 3,7$) nei casi e 24,5 (deviazione standard $\pm 2,9$) nei controlli.

La percentuale di pazienti diabetici nei due gruppi è sostanzialmente sovrapponibile, rispettivamente di 46,6% nei casi e 48,14% nei controlli.

Il numero di pazienti con abitudine al fumo (fumatori/ex-fumatori) è lievemente superiori nel gruppo casi (73%) rispetto ai controlli (63%).

L'ASA score ha valori medi nei due gruppi pressoché identici, rispettivamente di 2,56 nei casi e 2,59 nei controlli.

Tutte le variabili quantitative considerate (età, sesso, BMI, diabete, fumo, ASA score) sono state confrontate nei due gruppi mediante t-test di Student, al fine di verificare se ogni fattore fosse distribuito diversamente nei due gruppi. Il risultato è stato che non esiste alcuna differenza statisticamente significativa tra i due gruppi per quanto riguarda tutte variabili considerate. Di contro, la variabile “giorni di ricovero” ha mostrato, applicando il t-test per dati appaiati, un valore molto significativo con $p < 0.0001$; del resto, analizzando le medie nei due gruppi, abbiamo riscontrato un valore pari a 29 giorni nei *casi* e pari a 9,59 nei *controlli*.

La distribuzione dei pazienti nelle classi AAC è stata la seguente (tabella 2):

- nel gruppo “deiscenza”: 3 pazienti in classe 0, 4 in classe 1, 7 in classe 2 e 16 in classe 3;
- nel gruppo “no deiscenza”: 6 pazienti in classe 0, 7 in classe 1, 7 in classe 2 e 7 in classe 3.

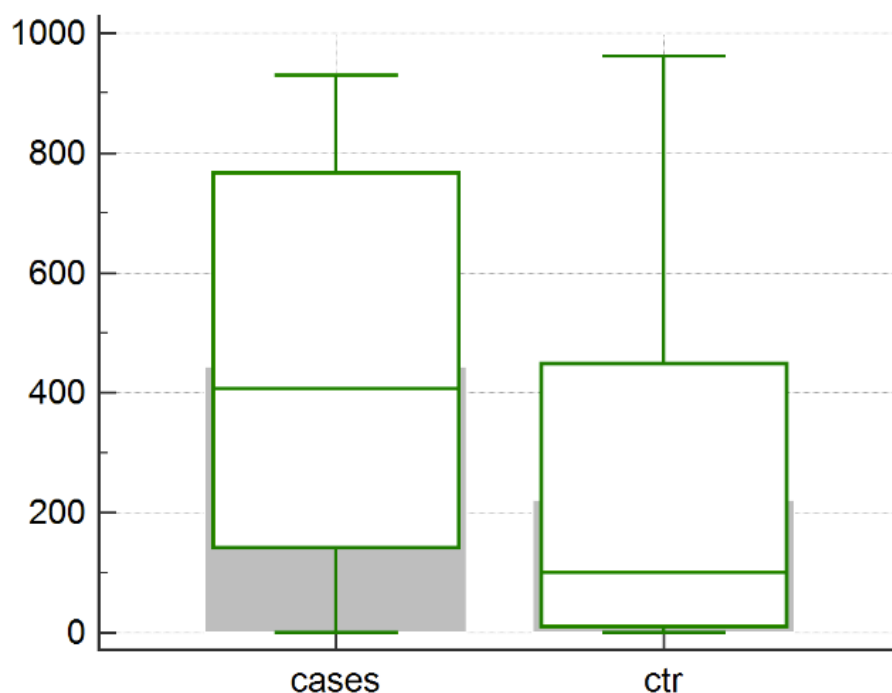
TABELLA 2: suddivisione dei due gruppi di pazienti nelle diverse classi di rischio AAC

	<i>Deiscenza</i>	<i>No Deiscenza</i>
<i>Classe 0</i>	3	6
<i>Classe 1</i>	4	7
<i>Classe 2</i>	7	7
<i>Classe 3</i>	16	7

I valori di AAC dei pazienti appartenenti ai due gruppi “casi” e “controlli” sono stati confrontati mediante il test U-test di Mann-Whitney.

La mediana rilevata nel gruppo *complicanze* è di 406,9, mentre nel gruppo *controllo* è pari a 101,2, con un intervallo di confidenza al 95% compreso tra -406,8 e -54,7 e con una differenza statisticamente significativa, pari a $P=0.0072$.

La distribuzione dei valori di AAC nei due gruppi è schematizzata dal seguente diagramma Box&Whisker:



Infine la capacità dell'AAC nel predire il rischio di insorgenza della complicanza chirurgica tipo deiscenza è stato valutato mediante l'analisi ROC (Receiver Operating Characteristic Curve).

Nella nostra analisi abbiamo ottenuto una AUC (Area Under Curve) di 0,707, con intervallo di confidenza al 95% pari a 0.572-0.820 e significatività pari a $P=0,0033$.

I valori di sensibilità e specificità rilevati, sono stati per il valore soglia ≥ 141 rispettivamente del 76,67% e del 66,67% (fig.8).

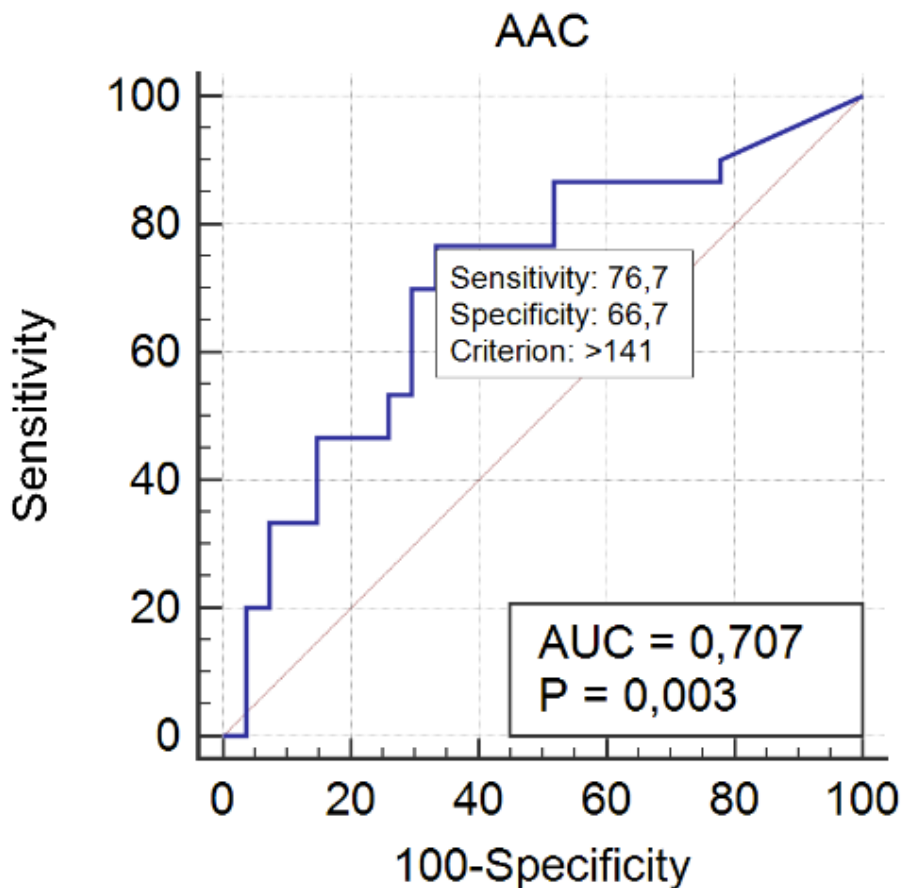


Fig. 8: Analisi ROC con valore soglia di AAC pari 141

DISCUSSIONE

Nonostante i notevoli progressi compiuti negli ultimi decenni nel campo della chirurgia addominale, alcune procedure sono ancora gravate da complicanze che si manifestano nel periodo post-operatorio, compromettendo la guarigione dei pazienti.

Nell'ambito della chirurgia colo-rettale, la complicanza più severa, associata ad elevazione dei tassi di mortalità e di morbidità, è la deiscenza dell'anastomosi.

L'impiego di espedienti tecnici, quali l'utilizzo di sostanze come cianoacrilati [46,47], colle di fibrina e plasma arricchito con piastrine, per sigillare le anastomosi ha prodotto risultati poco efficaci su larga scala.

Ad oggi la "challenge" dei chirurghi è rappresentata dalla capacità di predire il rischio di insorgenza di tale complicanza al fine di intraprendere, nei pazienti maggiormente a rischio, strategie di salvaguardia, quali stomia di protezione e follow-up più intensivo [48].

Nell'ambito della problematica delle deiscenze anastomotiche la Radiologia ha un assodato ruolo diagnostico, in quanto consente, nei casi clinicamente sospetti, il riconoscimento e la caratterizzazione del leakage.

L'obiettivo del nostro studio è stato quello di indagare sulle possibilità aggiuntive di impiego della Tomografia Computerizzata nella stratificazione pre-operatoria dei pazienti per il rischio di sviluppare deiscenza.

La scelta di questa specifica metodica dipende dal fatto che tra le modalità di Imaging, la TC rappresenta il gold-standard nella valutazione della patologia del colon-retto. Pertanto, è presumibile che tutti i pazienti che si accingono al trattamento chirurgico siano sottoposti a tale esame durante l'iter diagnostico.

Il nostro intento, dunque, è stato ricercare nello stesso esame TC pre-operatorio dei pazienti con patologia colon-rettale, fattori morfologici predittivi del rischio di deiscenza.

Alcune esperienze riguardanti la capacità predittiva della TC nel rischio di complicanze post-chirurgiche generiche sono state riportate da diversi Autori. Ad esempio, Kim et al. hanno dimostrato che la TC possiede non

solo un'elevata sensibilità nel riconoscimento delle deiscenze anastomotiche in seguito a chirurgia gastrica, ma anche nel predire il tempo di ricovero post-operatorio [49].

Un altro fattore predittivo TC proposto è stato il calcolo del grasso viscerale. Cakir et al. hanno ipotizzato in un recente studio di meta-analisi che la determinazione del grasso viscerale mediante TC è più precisa ed affidabile del valore di BMI nella stratificazione del rischio operatorio [50].

Nel nostro studio abbiamo scelto di valutare la correlazione tra il grado di aterosclerosi dell'aorta addominale e il rischio di deiscenza.

L'aterosclerosi dell'aorta addominale ha assunto grande interesse negli ultimi anni, poiché a tale condizione sono state associate diverse patologie. Innanzitutto, le calcificazioni aortiche addominali sono ormai accettate come fattore di rischio indipendente per patologia cardio-vascolare [51,52]. An et al. [53] hanno dimostrato che la presenza di calcificazioni dell'aorta addominale, stimata attraverso il calcolo dell'aortic calcium score (ACS) secondo il metodo di Agatston, è un indicatore predittivo di malattie delle arterie coronarie ancora asintomatiche.

Inoltre, le calcificazioni dell'aorta addominale sono state poste in correlazione anche con l'insufficienza renale cronica [54] e perfino con la steatoepatite non alcolica [55].

Harbaugh et al. hanno riscontrato che la patologia aterosclerotica dell'aorta addominale è un fattore predittivo significativo di morbilità post-operatoria anche nei pazienti privi di fattori di rischio cardiovascolari accertati clinicamente [56].

La malattia aterosclerotica dell'aorta addominale può avere effetti diretti sul processo di guarigione dell'anastomosi, determinando una riduzione di flusso ematico nel sito chirurgico, ma soprattutto acquisisce significato indiretto, diventando espressione di alterazioni perfusive del microcircolo periferico colon-rettale.

La valutazione delle calcificazioni aortiche in TC è molto agevole e la metodica possiede una elevata specificità e sensibilità nella loro detezione. Dall'esperienza già acquisita in coronaro-TC, i principali parametri che consentono di quantizzare le calcificazioni sono [57]:

- Agatston score: basato sul numero, area e densità delle placche (somma dei valori di ogni placca, ciascuno misurato come prodotto tra l'area massima della calcificazione espressa in mm² e la sua densità espressa in unità Hounsfield).
- Calcium volume: calcolato moltiplicando per ogni placca il numero di voxel (V_n) con il volume voxel (V_v) usando una tecnica di interpolazione isotropica
- Mass score: calcolato come il prodotto della concentrazione di calcio e del volume di placca calcificata.

La misurazione radiologica con TC delle calcificazioni aortiche può essere ottenuta adottando appositi software automatici, oppure effettuando una semplice analisi di post-processing che consiste nel tracciare manualmente delle ROI a livello delle calcificazioni rilevabili così da estrapolarne in tempo reale i dati necessari.

Nel nostro studio, non avendo a disposizione uno scanner TC dotato di software specifico, abbiamo effettuato le misurazioni in modo non automatico, valutando le immagini TC e calcolando manualmente i parametri di ciascuna placca, scegliendo come valore soglia di densità 130 H.U. e procedendo secondo il metodo Agatston [58].

Le misurazioni sono state effettuate su immagini riformattate con spessore di strato pari a 2,5mm ed acquisite in basale prima della somministrazione e.v. di mdc.

Tra le maggiori cause di errore nelle valutazioni TC, si colloca infatti la misurazione delle calcificazioni nelle fasi post-contrastografiche, in quanto il mezzo di contrasto può generare immagini endovascolari con valori densitometrici elevati, difficili da distinguere dalle vere calcificazioni ateromasiche. Ciò comporta il rischio concreto di sovra-stima delle calcificazioni aortiche.

Qualora non si disponesse di immagini basali per realizzare le misurazioni, espedienti da poter adottare per limitare il margine di errore sono l'utilizzo

della fase venosa piuttosto che quella arteriosa e la scelta di soglie di densità per la rilevazione delle calcificazioni superiori a 130 H.U. che rappresenta il valore cut-off generalmente adottato in tutti i principali studi [59].

Uno dei primi lavori riguardo al valore del calcium score nelle deiscenze anastomotiche è stato pubblicato da Komen [60].

Egli ha calcolato il calcium score lungo la traiettoria aorto-iliaca, il calcium mass, il calcium volume e il numero totale di calcificazioni. I suoi risultati hanno dimostrato che il numero di calcificazioni non era un fattore significativo, in quando la differenza tra i gruppi casi e controlli non era significativa, eccetto che nell'arteria iliaca comune destra.

Invece il calcium score, la massa e il volume di calcio risultavano fattori di rischio indipendenti per la deiscenza anastomotica e la loro elevazione determinava parallelamente un significativo aumento del rischio di leakage rispettivamente dello 0,1%, 0,3% e 0,2%. Inoltre, la differenza di calcium score tra i pazienti che presentavano deiscenza rispetto ai pazienti senza complicanze postoperatorie era pari a 801,4, quindi con aumento dell'80% del rischio di deiscenza.

Nel nostro studio abbiamo calcolato i valori di calcium score nel gruppo casi e nel gruppo controlli ed abbiamo riscontrato con test U-test di Mann-Whitney una differenza statisticamente significativa, con $P=0.0072$.

In base ai valori di AAC i pazienti sono stati distribuiti in classi di rischio da zero a tre.

È incisivo il fatto che il numero di pazienti in classe 0 (assenza di calcificazioni aortiche) è doppio nel gruppo controlli (=6) rispetto al gruppo con deiscenza (=3); di contro, più del doppio dei pazienti in classe 3 appartengono al gruppo complicanza (gruppo deiscenza=16 vs gruppo no deiscenza=7).

Nello studio di Eveno et al [61] sono state individuate tre classi di pazienti con calcificazioni aortiche, senza calcoli matematici e calcium score, ma sulla base solo nel numero di calcificazioni disposte circonferenzialmente lungo l'aorta addominale:

- classe 0: assenza di calcificazioni;
- classe I: calcificazioni in meno del 50% della circonferenza aortica;

- classe II: calcificazioni in più del 50% della circonferenza aortica.

Gli Autori hanno riportato un tasso di deiscenza pari a 0% nei pazienti appartenenti alla classe 0, pari a 18% nei pazienti in classe I e di circa il 44% nella classe II.

Inoltre, la gravità della deiscenza è risultata superiore per le classi più elevate di ACS, con sviluppo di peritonite e necessità di re-intervento nel 33% dei pazienti in classe I e nel 71% dei pazienti in classe II.

Il metodo di Eveno è certamente più rapido, ma anche più semplicistico rispetto a quello incentrato sul calcium score; a nostro giudizio introdurre nel calcolo delle calcificazioni aortiche anche il parametro densità (H.U.) è fondamentale perché sottende ad una discriminazione delle placche anche in base alla loro durezza.

Contrariamente a quanto evinto con il nostro studio, Boersema et al. [62] hanno recentemente pubblicato un paper che afferma l'assenza di correlazione tra calcificazioni ateromasiche aortiche e perfusione dei lembi anastomotici. Il suddetto studio differisce dal nostro, in quanto è multicentrico, valuta le calcificazioni sia dell'aorta addominale che delle arterie iliache e utilizza misurazioni automatiche.

Invece, similmente ai nostri risultati, Norooz et al [63], confrontando due gruppi di pazienti con e senza leakage anastomotico, hanno riportato che i valori di calcium score nell'aorta discendente e nei grandi vasi pelvici erano maggiori ($P < 0,001$) nei pazienti con deiscenza colon-rettale, concludendo che l'aterosclerosi calcifica dell'aorta può essere considerata un fattore di rischio nello sviluppo di leaks dell'anastomosi chirurgica.

Il ruolo delle calcificazioni aortiche è stato anche menzionato in correlazione al rischio di deiscenza nell'interventi di chirurgia toracica.

Goenge et al. [64] hanno studiato un gruppo di pazienti sottoposti ad esofagectomia, dimostrando che calcificazioni dell'aorta toracica incrementano significativamente il rischio di leakage anastomotico; le calcificazioni riscontrate invece a livello del tronco celiaco e nei vasi post-celiaci invece non avevano alcuna rilevante relazione.

In quest'ultimo studio gli Autori hanno utilizzato un "visual grading sistem", incentrato sul numero di calcificazioni vascolari apprezzabili nelle

immagini TC e sulla loro dimensione valutata in base agli strati assali contigui in cui esse erano riscontrabili.

Chang et al. [65] hanno dimostrato nei loro pazienti che il rischio di deiscenza delle anastomosi post-esofagectomia non era correlato con le calcificazioni aortiche, bensì con il grado di stenosi del tripode celiaco.

Tale ipotesi risulta interessante in quanto presuppone che alla base delle alterazioni perfusive delle anastomosi ci siano non solo le placche ateromasiche calcifiche ma anche quelle “molli”.

Il grado di stenosi arteriosa è stato calcolato con il metodo NASCET, già ampiamente impiegato in radiologia nella valutazione dei tronchi sovra-aortici; è stata considerata stenosi critica quella con un valore di cut-off $\geq 50\%$ (diversamente di quanto stabilito per le carotidi in cui il cut-off è $\geq 70\%$).

In futuro potrebbe essere una prospettiva valida quella di applicare tale valutazione anche ai vasi addominali per verificarne un'eventuale correlazione con il rischio di deiscenza nelle anastomosi colon-rettali.

Nel nostro studio abbiamo voluto appurare che i due gruppi di pazienti considerati “casi” e “controlli” fossero omogenei, ovvero non avessero differenze significative riguardo ad una serie di variabili che avrebbero potuto condizionarne l'insorgenza o meno della deiscenza.

Attraverso test-T di Student abbiamo infatti escluso che la distribuzione dei vari fattori di rischio per deiscenza (età, sesso, BMI, diabete, fumo, ASA score) diversa nei due gruppi.

A differenza di quanto ipotizzato nel progetto di studio presentato preliminarmente in occasione del bando di ammissione al Dottorato, il fatto che le differenze dei valori di BMI nei due gruppi non fossero statisticamente significative, ci ha indotti a non procedere con la valutazione del grasso viscerale come possibile fattore di rischio di deiscenza.

Il riscontro di una differenza molto significativa tra i due gruppi riguardo ai giorni di ricovero è ovviamente comprensibile se si considera che i pazienti che hanno sviluppato la deiscenza hanno avuto una degenza notevolmente

più lunga rispetto a quelli che non hanno subito complicanze post-operatorie (degenza media di 29 giorni nei *casi* e di 9,59 giorni nei *controlli*).

I pazienti del gruppo deiscenza e non-deiscenza sono stati tutti sottoposti a trattamento chirurgico da un'equipe specializzata e con esperienza ventennale, con le medesime tecniche per ogni specifica tipologia di intervento chirurgico.

Lo studio è stato condotto sugli esami TC pre-operatori che tutti i pazienti avevano già eseguito, non comportando quindi alcun supplemento di dose di radiazioni ionizzanti.

I limiti principali dello studio sono rappresentati innanzitutto dallo svolgimento con modalità retrospettiva.

Le misurazioni sulle immagini TC, per quando eseguite da un unico medico radiologo esperto, sono state effettuate manualmente, in modo non automatizzato per la mancanza di un software specifico nello scanner a nostra disposizione. Ciò potrebbe inevitabilmente condizionare la riproducibilità delle misurazioni stesse.

La casistica dei pazienti esaminati (totale 57 pazienti, 30 con deiscenza e 27 controlli) non è particolarmente ampia.

Pur essendo la differenza del AAC nei due gruppi molto significativa (test U di Mann-Whitney con $P=0.0072$), all'analisi ROC si denotano valori di sensibilità e specificità, valore soglia ≥ 141 , rispettivamente del 76,67% e del 66,67%, che ne potrebbero limitare l'applicazione nella pratica clinica.

CONCLUSIONI

Alla luce di quanto finora riportato e descritto, è possibile esprimere le seguenti affermazioni:

- in soggetti sani la patologia aterosclerotica dell'aorta addominale e dei vasi splancnici ha rilevanza minore rispetto a quella coronarica o cerebrale in virtù della presenza nel distretto intestinale di fitti circoli anastomotici vascolari;
- la chirurgia addominale altera inevitabilmente i rapporti anastomotici del circolo vascolare intestinale, potendo così slatentizzare alterazioni di flusso non più compensate;
- i processi che determinano l'insorgenza della deiscenza anastomotica sono complessi e attualmente solo parzialmente conosciuti;
- l'eziopatogenesi della deiscenza anastomotica è multifattoriale;
- le alterazioni ischemiche del microcircolo colico interferiscono con i processi di guarigione dell'anastomosi, favorendo l'insorgenza della deiscenza.
- la stima dell'aterosclerosi dell'aorta addominale può essere effettuata con TC attraverso il calcolo dell'AAC secondo il metodo Agatston.

Nel nostro studio abbiamo voluto dimostrare che il valore dell'AAC è correlato al rischio di deiscenza anastomotica.

I nostri risultati evidenziano una differenza statisticamente significativa ($P=0.0072$) dei valori di calcium score tra il gruppo deiscenza e il gruppo no-deiscenza.

Tale riscontro induce ad affermare che il calcium score può essere considerato in fase pre-operatoria un fattore di rischio per deiscenza.

Inoltre, in base ai valori di AAC è possibile stratificare i pazienti in classi di rischio. L'appartenenza ad una classe di rischio superiore fa elevare significativamente la probabilità che si verifichi la deiscenza.

I valori di sensibilità e specificità dell'AAC misurati sono stati rispettivamente del 76,67% e del 66,67%.

Ciò suggerisce che nella pratica clinica sarebbe opportuno considerare l'AAC insieme agli altri già noti fattori di rischio, ottenendo così uno score globale del rischio di deiscenza.

Riconoscere anticipatamente i pazienti con più elevato rischio di complicanza post-operatoria è fondamentale perché consente di intraprendere scelte chirurgiche differenti e programmi di follow-up più intensivi e mirati al tempestivo riconoscimento del leakage.

Tali strategie preventive potrebbero consentire di ridurre l'incidenza delle deiscenze o perlomeno di riconoscerle precocemente così da poter essere risolte in modo conservativo.

Sarebbe infatti auspicabile ridurre la necessità di re-intervento e di eventuale ricovero in terapia intensiva, e scongiurare il rischio di exitus.

REFERENCES

- [1]: Alves A, Panis Y, Mathieu P, Manton G, Kwiatkowski F, Slim K. Postoperative mortality and morbidity in French patients undergoing colorectal surgery: results of a prospective multicenter study. *Arch Surg*. 2005.
- [2]: Alves A, Panis Y, Trancart D, Regimbeau JM, Pocard M, Valleur P. Factors associated with clinically significant anastomotic leakage after large bowel resection: multivariate analysis of 707 patients. *World J Surg* 2002.
- [3]: Fielding LP, Stewart-Brown S, Blesovsky L, Kearney G. Anastomotic integrity after operations for large-bowel cancer: a multicentre study. *Br Med J* 1980.
- [4]: Branagan G, Finnis D. Prognosis after anastomotic leakage in colorectal surgery. *Dis Colon Rectum* 2005.
- [5]: Van Rooijen SJ, Jongen A, Wu Z-Q, Ji J-F, Slooter GD, Roumen R MH, and Bouvy ND. Definition of colorectal anastomotic leakage: A consensus survey among Dutch and Chinese colorectal surgeons. *World J Gastroenterol*. 2017; 23(33): 6172–6180.
- [6]: Hyman N, Manchester TL, Osler T, Burns B, Cataldo PA. Anastomotic leaks after intestinal anastomosis: it's later than you think. *Ann Surg* 2007.
- [7]: Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, de Santibañes E, Pekolj J, Slankamenac K, Bassi C, Graf R, Vonlanthen R, Padbury R, Cameron JL, Makuuchi M. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg*. 2009; 250(2):187-96. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2.
- [8]: Rahbari NN, Weitz J, Hohenberger W, Heald RJ, Moran B, Ulrich A, Holm T, Wong WD, Tiet E, Moriya Y, Laurberg S, den Dulk M, van de Velde C, Büchler MW. Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: a proposal by the International Study Group of Rectal Cancer. *Surgery*. 2010; 147(3):339-51. doi: 10.1016/j.surg.2009.10.012.

- [9]: Gessler B, Eriksson O, and Angenete E. Diagnosis, treatment, and consequences of anastomotic leakage in colorectal surgery. *Int J Colorectal Dis.* 2017; 32(4): 549–556.
- [10]: Bruce J, Krukowski ZH, Al-Khairy G, Russell EM, Park KG. Systematic review of the definition and measurement of anastomotic leak after gastrointestinal surgery. *Br J Surg* 2001.
- [11]: Alves A, Panis Y, Pocard M, Regimbeau JM, Valleur P. Management of anastomotic leakage after nondiverted large bowel resection. *J Am Coll Surg* 1999.
- [12]: Doeksen A, Tanis PJ, Wust AF, Vrouenraets BC, van Lanschot JJ, van Tets WF. Radiological evaluation of colorectal anastomoses. *Int J Colorectal Dis* 2008.
- [13]: Lim M, Akhtar S, Sasapu K, Harris K, Burke D, Sagar P, Finan P. Clinical and subclinical leaks after low colorectal anastomosis: a clinical and radiologic study. *Dis Colon Rectum* 2006.
- [14]: Nicksa GA, Dring RV, Johnson KH, Sardella WV, Vignati PV, Cohen JL. Anastomotic leaks: what is the best diagnostic imaging study? *Dis Colon Rectum* 2007
- [15]: Weinstein S, Osei-Bonsu S, Aslam R, Yee J. Multidetector CT of the postoperative colon: review of normal appearances and common complications. *Radiographics.* 2013; 33(2):515-32. doi: 10.1148/rg.332125723.
- [16]: Scardapane A, Brindicci D, Fracella MR, Angelelli G. Post colon surgery complications: imaging findings. *Eur J Radiol* 2005
- [17]: Kaur P, Karandikar SS, Roy-Choudhury S. Accuracy of multidetector CT in detecting anastomotic leaks following stapled left-sided colonic anastomosis. *Clin Radiol.* 2014; 69(1):59-62. doi: 10.1016/j.crad.2013.08.006.
- [18]: Samji KB, Kielar AZ, Connolly M, Fasih N, Doherty G, Chung A, Hache E. Anastomotic Leaks After Small- and Large-Bowel Surgery: Diagnostic Performance of CT and the Importance of Intraluminal Contrast Administration. *Am J Roentgenol.* 2018; 210(6):1259-1265. doi: 10.2214/AJR.17.18642.

- [19]: Lucey BC, Maher MM, Boland GW, Gervais DA, Mueller PR. Percutaneous treatment by interventional radiologists of anastomotic leaks: basic concepts. *Am J Roentgenol* 2002.
- [20]: Herwig R, Glodny B, Kuhle C, Schlüter B, Brinkmann OA, Strasser H, Senninger N, Winde G. Early identification of peritonitis by peritoneal cytokine measurement. *Dis Colon Rectum* 2002
- [21]: An V, Chandra R, Lawrence M. Anastomotic Failure in Colorectal Surgery: Where Are We at? *Indian J Surg.* 2018 Apr;80(2):163-170. doi: 10.1007/s12262-018-1745-0.
- [22]: Stumpf M, Klinge U, Wilms A, et al. Changes of the extracellular matrix as a risk factor for anastomotic leakage after large bowel surgery. *Surgery* 2005
- [23]: Junger W, Junger WG, Miller K, Bahrami S, Redl H, Schlag G, Moritz E. Early detection of anastomotic leaks after colorectal surgery by measuring endotoxin in the drainage fluid. *Hepatogastroenterology* 1996
- [24]: Nickelsen TN, Jorgensen T, Kronborg O. Lifestyle and 30-day complications to surgery for colorectal cancer. *Acta Oncol* 2005
- [25]: Chow A, Tilney HS, Paraskeva P, Jeyarajah S, Zacharakis E, Purkayatha S. The morbidity surrounding reversal of defunctioning ileostomies: a systematic review of 48 studies including 6,107 cases. *Int J Colorectal Dis* 2009
- [26]: Caziuc A, Mironiuc A. Anastomotic Leaks after Colorectal Surgery: a Prognostic Score. *Acta Medica Marisiensis* 2014;60(1):3-6. DOI: 10.2478/amma-2014-0001
- [27]: Komen N, Sliker J, de Kort P, de Wilt JHW, van der Harst E, Coene PP, Gosselink M, Tetteroo G, de Graaf E, van Beek T, den Toom R, van Bockel W, Verhoef C, Lange JF. High tie versus low tie in rectal surgery: comparison of anastomotic perfusion. *Int J Colorectal Dis.* 2011
- [28]: Trencheva K, Morrissey KP, Wells M, Mancuso CA, Lee SW, Sonoda T, Michelassi F, Charlson ME, Milsom JW. Identifying important predictors for anastomotic leak after colon and rectal resection: prospective study on 616 patients. *Ann Surg.* 2013 Jan;257(1):108-13. doi: 10.1097/SLA.0b013e318262a6cd.
- [29]: Buchs NC, Gervaz P, Secic M, Bucher P, Mugnier-Konrad B, Morel P. Incidence, consequences, and risk factors for anastomotic dehiscence after colorectal surgery: a prospective monocentric study. *Int J Colorectal Dis.* 2008;23(3):265-70.

- [30]: Peeters KC, Tollenaar RA, Marijnen CA, Kleine Kranenbarg E, Steup WH, Wiggers T, Rutten HJ, van de Velde CJ. Risk factors for anastomotic failure after total mesorectal excision of rectal cancer. *Br J Surg* 2005
- [31]: Vignali A, Gianotti L, Braga M, Radaelli G, Malvezzi L, Di Carlo V. Altered microperfusion at the rectal stump is predictive for rectal anastomotic leak. *Dis Colon Rectum* 2000
- [32]: Post IL, Verheijen PM, Pronk A, Siccama I, Houweling PL. Intraoperative blood pressure changes as a risk factor for anastomotic leakage in colorectal surgery. *Int J Colorectal Dis.* 2012
- [33]: Matthiessen P, Hallbook O, Andersson M, Rutegard J, Sjodahl R. Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection of the rectum. *Colorectal Dis* 2004
- [34]: Sorensen LT, Jorgensen T, Kirkeby LT, Skovdal J, Vennits B, Wille-Jorgensen P. Smoking and alcohol abuse are major risk factors for anastomotic leakage in colorectal surgery. *Br J Surg* 1999
- [35] Wajchenberg BL; Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr review* 2000.
- [36] Tanaka S, Inoue S, Isoda F, Waseda M, Ishihara M, Yamakawa T, Sugiyama A, Takamura Y, Okuda K. Impaired immunity in obesity: suppressed but reversible lymphocyte responsiveness. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1993
- [37] Dindo D, Muller MK, Weber M, Clavien PA. Obesity in general elective surgery. *Lancet* 2003
- [38] Israelsson LA, Jonsson T. Overweight and healing of midline incisions: the importance of suture technique. *Eur J Surg* 1997
- [49] Konishi T, Watanabe T, Kishimoto J, Nagawa H. Risk factors for anastomotic leakage after surgery for colorectal cancer: results of prospective surveillance. *J Am Coll Surg* 2006
- [40] Slieker JC, Komen N, Mannaerts G, Karsten T, Willemsen P, Murawska M, Jeekel H, Lange JF. Long-term and perioperative corticosteroids in anastomotic leakage: a prospective study of 259 left-sides colorectal anastomoses. *Arch Surg.* 2012
- [41]: Ashkanani F, Krukowski ZH. Intestinal Anastomosis. *Surgery.* 2002; 20(5):104–107

- [42]: Jinyao Shi, Zhouqiao Wu, Ziyu Li and Jiafu Ji. Roles of Macrophage Subtypes in Bowel Anastomotic Healing and Anastomotic Leakage. *J Immunol Res*. 2018; 2018: 6827237
- [43]: Koray Tekin, Faruk O Aytekin, Akin Özden, Ayşe Bilgihan, Ergün Erdem, Ugur Sungurtekin, Yıldız Güney. Antithrombin III prevents deleterious effects of remote ischemia-reperfusion injury on healing of colonic anastomoses. *The American Journal of Surgery*. 2000;184(2):160 – 165
- [44]: Fawcett A, Shembekar M, Church JS, Vashisht R, Springall RG, Nott DM. Smoking, hypertension, and colonic anastomotic healing; a combined clinical and histopathological study. *Gut*. 1996;38(5):714-8.
- [45]: Jayalath RW, Mangan SH, Colledge J. Aortic calcification. *Eur j vasc endovasc surg* 2005.
- [46]: Bae KB, Kim SH, Jung SJ, Hong KH. Cyanoacrylate for colonic anastomosis; is it safe? *Int J Colorectal Dis* 2010
- [47]: Yol S, Tekin A, Yilmaz H, Küçükkartallar T, Esen H, Caglayan O, Tatkan Y. Effects of platelet rich plasma on colonic anastomosis. *J Surg Res* 2008;
- [48]: Gastinger I, Marusch F, Steinert R, Wolff S, Koeckerling F, Lippert H. Protective defunctioning stoma in low anterior resection for rectal carcinoma. *Br J Surg* 2005
- [49]: Kim TH, Kim JH, Shin C, Kim SH, Han JK, Choi BI. CT findings suggesting anastomotic leak and predicting the recovery period following gastric surgery. *European society of Radiology* 2015
- [50]: Cakir H, Heus C, van der Ploeg TJ, Houdijk APJ. Visceral obesity determined by CT scan and outcomes after colorectal surgery; a systematic review and meta-analysis. *Springer-Verlag Berlin Heidelberg* 2015
- [51]: Wilson PW, Kauppila LI, O'Donnell CJ, Kiel DP, Hannan M, Polak JM, Cupples LA. Abdominal aortic calcific deposits are an important predictor of vascular morbidity and mortality. *Circulation*. 2001;103(11):1529-34.
- [52]: Chuang ML, Leslie RW, Massaro JM, Manders ES, Fox CS, Hoffmann U, O'Donnell CJ. Distribution of abdominal aortic calcium by computed tomography: impact of analysis method on quantitative calcium score. *Acad Radiol*. 2013 Nov;20(11):1422-8. doi: 10.1016/j.acra.2013.08.008.

- [53]: An C, Lee HJ, Lee HS, Ahn SS, Choi BW, Kim MJ, Chung YE. CT-based abdominal aortic calcification score as a surrogate marker for predicting the presence of asymptomatic coronary artery disease. *European Society of Radiology* 2014.
- [54]: Biyik Z, Selcuk NY, Tonbul HZ, Anil M, Uyar M. Assessment of abdominal aortic calcification at different stages of chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol*. 2016;48(12):2061-2068
- [55]: VanWagner LB, Wilcox JE, Colangelo LA, Lloyd-Jones DM, Carr JJ, Lima JA, Lewis CE, Rinella ME, Shah SJ. Association of nonalcoholic fatty liver disease with subclinical myocardial remodeling and dysfunction: A population-based study. *Hepatology*. 2015;62(3):773-83. doi: 10.1002/hep.27869
- [56]: Harbaugh CM, Terjimanian MN, Lee JS, Alawieh AZ, Kowalsky DB, Tishberg LM, Krell RW, Holcombe SA, Wang SC, Cambell DA, Englesbe MJ. Abdominal aortic calcification and surgical outcomes in patients with no known cardiovascular risk factor. *Ann Surg* 2013
- [57]: Anil G, Moyahed A. Coronary Artery Calcium Scores: Current Thinking and Clinical Applications. *Open Cardiovasc Med J*. 2008; 2: 87–92.
- [58]: Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M jr, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am CollCardiol* 1990
- [59]: Buijs RVC, Leemans EL, Greuter M, Tielliu IFJ, Zeebregts CJ, Willems TP. Quantification of abdominal aortic calcification: Inherent measurement errors in current computed tomography imaging. *PLoS One*. 2018 Feb 28;13(2): e0193419. doi: 10.1371/journal.pone.0193419
- [60]: Komen N, Klitsie P, Dijk JW, Sliker JC, Hermans J, Havenga K, Oudkerk M, Weyler J, Kleinrensink GJ, Lange JF. Calcium Score: a new risk factor for colorectal anastomotic leakage. *Am J Surg* 2011
- [61]: Eveno C, Latrasse V, Gayat E, Lo Dico R, Dohan A, Pocard M. Colorectal anastomotic leakage can be predicted by abdominal aortic calcification on preoperative CT scan: A pilot study. *Journal of Visceral Surgery* 2016
- [62]: Boersema GS, Vakalopoulos KA, Kock MC, van Ooijen PM, Havenga K, Kleinrensink GJ, Jeekel J, Lange JF. Is aortoiliac calcification linked to colorectal anastomotic leakage? A case-control study. *Int J Surg*. 2016 Jan;25:123-7. doi: 10.1016/j.ijssu.2015.12.008

[63]: Norooz MT, Moradi H, Safdarian M, Jahangiri F, Amoli HA. Does calcium score in great pelvic vessels predict colorectal anastomotic leakage? A prospective study of one hundred anastomoses. *Acta Gastroenterol Belg.* 2016;79(4):415-420

[64]: Goense L, van Rossum PS, Weijs TJ, van Det MJ, Nieuwenhuijzen GA, Luyer MD, van Leeuwen MS, van Hillegersberg R, Ruurda JP, Kouwenhoven EA. Aortic Calcification Increases the Risk of Anastomotic Leakage After Ivor-Lewis Esophagectomy. *Ann Thorac Surg.* 2016;102(1):247-52. doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.01.093.

[65]: Chang D-H, Brinkmann S, Smith L, Becker I, Schroeder W, Hoelscher AH, Haneder S, Maintz D, Spiro JE. Calcification score versus arterial stenosis grading: comparison of two CT-based methods for risk assessment of anastomotic leakage after esophagectomy and gastric pull-up. *Ther Clin Risk Manag.* 2018; 14: 721–727