

Alma Mater Studiorum - Università di Bologna

DOTTORATO DI RICERCA IN
SCIENZE CHIRURGICHE

Ciclo 35

Settore Concorsuale: 06/C1 - CHIRURGIA GENERALE

Settore Scientifico Disciplinare: MED/18 - CHIRURGIA GENERALE

NUOVE STRATEGIE ENDOSCOPICHE E MININVASIVE NEL TRATTAMENTO
DELLE FISTOLE ANASTOMOTICHE POUCH-ANALI E COLORETTALI :
ENDOLUMINAL VACUUM-ASSISTED THERAPY (ENDOSPONGE®) FIRST STAGE
VS SECOND STAGE TREATMENT

Presentata da: Angela Romano

Coordinatore dottorato : Bianca Maria Piraccini

Supervisore : Matteo Rottoli

Esame finale anno 2023

INDICE

1. INTRODUZIONE	5
1.1 Definizione e classificazione	6
1.2 Fattori di rischio	8
1.2.1 <u>Fattori di rischio preoperatori</u>	
- Fattori non modificabili	
- Fattori modificabili	
1.2.2 <u>Fattori di rischio chirurgici</u>	
1.3 Procedure chirurgiche	16
1.3.1 <u>Anastomosi colo-rettali e colo-anali</u>	
1.3.2 <u>Anastomosi ileo-pouch-anale</u>	
1.4 Misure chirurgiche preventive	21
1.5 Diagnosi	22
1.6 Tipi di trattamento	24
1.6.1 <u>Trattamento radiologico</u>	
- Drenaggio transgluteo TC-guidato	
- Drenaggio transperineale TC-guidato	
1.6.2 <u>Trattamento endoscopico</u>	
- Stent	
- Clip endoscopiche	
- Terapia Vacuum-Assisted	
- Colla di fibrina	
- Sutura endoscopica	
- Sinusotomia endoscopica	
2. SCOPO DELLO STUDIO	35
3. MATERIALI E METODI	36
4. RISULTATI	41
5. DISCUSSIONE	48
6. CONCLUSIONI	53
7. BIBLIOGRAFIA	54

1. INTRODUZIONE

La fistola anastomotica rappresenta una delle complicanze più temibili della chirurgia coloretale in quanto aumenta il tasso di morbidità associato all'intervento ed è potenzialmente mortale. Nonostante l'affinamento della tecnica di confezionamento dell'anastomosi e l'avvento della chirurgia mininvasiva laparoscopica e robotica, in letteratura è prevista un'incidenza di tale complicanza tra il 3 % e 19% ¹.

Le procedure chirurgiche prevalentemente associate all'insorgenza di fistole sono le anastomosi extraperitoneali: le anastomosi colo-rettali basse, colo-anali e le anastomosi ileo-pouch-anali dopo proctocolectomia totale ^{2,3}.

Il trattamento della fistola anastomotica è variabile a seconda delle manifestazioni cliniche associate. Le forme confinate localmente in assenza di peritonismo e/o sepsi sistemica possono essere trattate conservativamente mediante posizionamento radiologico di drenaggio percutaneo o mediante approccio endoscopico; le fistole associate a manifestazioni cliniche severe quali peritonite o sepsi generalizzata necessitano, al contrario, di revisione chirurgica (dal confezionamento di una stomia derivativa alla demolizione dell'anastomosi stessa) che si associa ad un aumento del tempo di degenza oltre che dei costi ⁴.

Nelle resezioni oncologiche la fistola può inoltre essere responsabile di recidiva locale e può ritardare o controindicare un eventuale trattamento adiuvante; nel caso invece di cronicizzazione di fistola ileo-anale, la conseguenza può essere il fallimento dell'intervento ricostruttivo, "pouch failure", con la necessità di confezionare una stomia permanente ⁵.

A fronte di evitare reinterventi chirurgici altamente demolitivi o le sequele associate alla cronicizzazione della deiscenza anastomotica, negli ultimi decenni si è sviluppato grande interesse per il trattamento precoce, tempestivo e mininvasivo delle fistole anastomotiche che ha portato all'affinamento e alla standardizzazione di tecniche endoscopiche innovative.

1.1 DEFINIZIONE E CLASSIFICAZIONE

In letteratura è possibile ritrovare oltre cinquanta definizioni diverse di “fistola anastomotica” per cui è difficile confrontare i risultati di casistiche non omogenee ⁶.

L’assenza di una definizione unica standardizzata è dovuta alla considerevole variabilità nella terminologia usata dai vari autori per indicare la fistola anastomotica, che viene descritta come: orifizio, tramite, spandimento, deiscenza, rottura, insufficienza, e ancora fistola parziale, completa, occulta, contaminata ⁷.

Nel 2010 il Gruppo di Studio Internazionale del Cancro del Retto ha pubblicato le linee guida specifiche che definiscono le fistole anastomotiche come “dei difetti della parete intestinale a livello dell’anastomosi, che esitano in una comunicazione tra i compartimenti intra- ed extra-intestinale” ⁸.

Sulla base del tempo di comparsa, le fistole possono essere definite “precoci”, se si manifestano entro 30 giorni dall’intervento chirurgico, e “tardive”, se si riscontrano dopo 30 giorni e/o dopo chiusura della stomia. La fisiopatologia delle fistole precoci e tardive sembra essere diversa. Le fistole precoci, per lo più quelle che insorgono fra la quarta e la settima giornata postoperatoria, sono l’immediata conseguenza di un fallimento tecnico dell’anastomosi, che esita nella deiscenza della sutura. L’insorgenza delle fistole tardive è correlata verosimilmente più alle comorbidità del paziente ed alla fragilità dei tessuti, che non consentono un’adeguata guarigione del sito dell’anastomosi ⁹.

Nel 2010 Rahbari et al. hanno proposto una classificazione in tre gradi sulla base del tipo di trattamento richiesto:

- **Grado A**, fistole che richiedono un trattamento conservativo;
- **Grado B**, fistole in cui è possibile intervenire con un trattamento non chirurgico (endoscopico, radiologico);
- **Grado C**, fistole trattate chirurgicamente ⁸.

Nel 2009, den Dulk et al. hanno proposto il “Dulk score”, un sistema di classificazione basato su una serie di reperti clinici e laboratoristici con l’obiettivo di individuare precocemente le

fistole colo-rettali post-chirurgiche. Il valore predittivo positivo (VPP) dello score è risultato essere soltanto del 16%, mentre il valore predittivo negativo (VPN) è risultato essere ben più significativo (97%), consentendo dunque di scartare la diagnosi con un certo margine di sicurezza ¹⁰.

Nel 2015 McDermott et al. hanno proposto una ulteriore classificazione che tiene conto della severità clinica e della gestione terapeutica. La classificazione consta di 5 gradi di severità, e i parametri considerati sono: reperto TC, segni clinici di peritonite, alterazioni emodinamiche, unità di cura intensiva o semi-intensiva, uso di farmaci inotropi e trattamento ⁷.

1.2 FATTORI DI RISCHIO

I fattori di rischio non predicono con assoluta certezza il rischio di una complicanza ma ne influenzano l'insorgenza. La conoscenza delle condizioni predisponenti può aiutare il chirurgo nella pianificazione dell'atto chirurgico e selezionare pre operatoramente i pazienti che potrebbero beneficiare del confezionamento di una stomia di protezione e i pazienti per i quali si decide di controindicare del tutto il confezionamento dell'anastomosi ¹¹.

I fattori di rischio generalmente vengono suddivisi in preoperatori, correlati più strettamente al paziente, e chirurgici in senso stretto es intervento condotto in elezione o d'urgenza, tecnica chirurgica, durata dell'intervento, complicanze intraoperatorie ¹².

Sembrerebbe inoltre che tra i fattori predisponenti giochino un ruolo importante anche la risposta infiammatoria ed il microbioma intestinale per cui più recentemente la ricerca e gli studi si stanno dedicando a verificarne le correlazioni^{13, 14, 15}.

1.2.1 Fattori di rischio preoperatori

I fattori di rischio preoperatori sono correlati al paziente e possono essere modificabili (tabagismo, alcol, terapie, ecc.) oppure non modificabili (sesso, età, comorbidità, ecc.).

- Fattori non modificabili

- Sesso

I pazienti di sesso maschile hanno un rischio maggiore di sviluppare una fistola post-chirurgica. La differenza tra i due sessi ha una base sia anatomica che ormonale: la forma più stretta della pelvi negli uomini può rendere difficoltoso il confezionamento di anastomosi bassa, e l'azione degli ormoni sessuali femminili agirebbe favorevolmente sul microcircolo intestinale.

- Età

L'età non rappresenta una controindicazione assoluta alla chirurgia coloretale; ciononostante, è dimostrato che i pazienti di età superiore ai 60 anni, sottoposti a resezione del retto, abbiano

un aumentato rischio di sviluppare una fistola indipendentemente dalla presenza di altri fattori^{16, 17}.

- Pregressa radioterapia

L'anastomosi dovrebbe essere eseguita utilizzando una mucosa intestinale sana, tuttavia ciò non sempre è possibile in pazienti che hanno ricevuto una pregressa irradiazione pelvica per tumore della cervice o per tumore della prostata.

Il danno viscerale indotto dalla radioterapia è caratterizzato da un ispessimento della parete con fibrosi e fragilità della mucosa. All'esame endoscopico la mucosa rettale risulta eritematosa, facilmente sanguinante per endoarterite obliterante e teleangectasie sottomucose.

- Rischio anestesiológico (American Society of Anesthesiologists fitness grade)

L'American Society of Anesthesiologists (ASA) fitness grade è un sistema di classificazione dello stato fisico che valuta l'idoneità del paziente ad essere sottoposto ad un intervento chirurgico. Il grado ASA II, III o IV è stato indipendentemente associato ad un aumentato rischio di sviluppare complicanze, anche fistola anastomotica¹⁸.

- Comorbidità

La pre-esistenza di malattie come il diabete mellito, cardiopatie, patologie polmonari e renali rappresenta un rischio maggiore di insorgenza di fistola a seguito di chirurgia colo-rettale. Nel caso del paziente dializzato, si è riscontrata una riduzione delle complicanze a seguito dell'esecuzione di una seduta dialitica preoperatoria ed una postoperatoria.

- *Fattori modificabili*

- Tabagismo

Diversi studi hanno dimostrato come nei fumatori attivi il rischio di sviluppare delle complicanze post-chirurgiche sia aumentato¹⁹. La cessazione del tabagismo è dunque consigliata a questa categoria di pazienti, al fine di migliorare il decorso postoperatorio.

- Alcol

Un eccessivo consumo di alcol è un importante fattore predittivo di complicanze post-chirurgiche. In particolare, un'assunzione massiva di alcol (oltre le 21 unità settimanali) si associa allo sviluppo di fistole anastomotiche ⁷.

- Chemio-radioterapia neoadiuvante

Nel paziente oncologico, la radioterapia neoadiuvante ha l'obiettivo di ridurre le dimensioni e lo stadio del tumore. Alcuni studi retrospettivi avevano inizialmente riportato una stretta associazione tra la radioterapia neoadiuvante con o senza la chemioterapia e l'insorgenza di fistola anastomotica ^{20, 21, 22}. Successivamente, il Medical Research Council CR07 ha smentito tali studi, dimostrando che non era riscontrabile nessuna differenza nello sviluppo di fistole tra i pazienti sottoposti a resezione anteriore di retto previa radioterapia neoadiuvante, rispetto a quelli sottoposti a chemio-radioterapia adiuvante ²³. Analogamente, diversi altri studi hanno raggiunto la medesima conclusione ^{23, 24, 25}.

Il recente uso di agenti chemioterapici antiangiogenetici e antimitotici ha incrementato il rischio di fistole. A questi pazienti si consiglia l'interruzione della terapia almeno 60 giorni prima dell'intervento ²⁶.

- Terapia immunosoppressiva

Tra i pazienti affetti da colite ulcerosa, la percentuale di quelli sottoposti a trattamenti immunosoppressivi o immunomodulanti è notevolmente aumentata rispetto agli anni passati. L'uso cronico di terapia corticosteroidea rappresenta un fattore di rischio per l'insorgenza di fistole post-chirurgiche, in particolare se associato a terapie immunosoppressive. Il trattamento con Infliximab, un farmaco biologico somministrato ai pazienti affetti da colite ulcerosa o malattia di Crohn resistenti al trattamento standard, da solo non sembra rappresentare un rischio di complicanze, ma in combinazione con altri trattamenti immunomodulanti può ritardare la guarigione delle suture. Il micofenolato, la ciclosporina A, il tacrolimus e l'everolimus costituiscono fattori di rischio riconosciuti ^{27, 28, 29, 30}.

- Stato nutrizionale

La malnutrizione è evenienza frequente nel paziente oncologico o affetto da malattia infiammatoria cronica intestinale.

Una perdita di peso preoperatoria o una malnutrizione con alterazioni idroelettrolitiche possono associarsi ad aumentato rischio di complicanze post-operatorie. L'ipoalbuminemia costituisce un fattore predittivo indipendente di fistola e sepsi ³¹.

- Preparazione intestinale ed antibiotico terapia per os

Nella chirurgia d'elezione è pratica comune pulire il colon prima dell'intervento con dieta e preparazione dedicata (osmotica, lassativi o combinazioni delle due). Il razionale è ridurre la quota batterica del lume intestinale per ridurre il rischio di contaminazione del campo, facilitare la guarigione dell'anastomosi e contenere le conseguenze di un'eventuale fistola. Il reale beneficio della sola preparazione meccanica non è stato confermato. L'aggiunta di antibiotici orali non assorbibili ridurrebbe ulteriormente il rischio di infezione ³².

Nell'analisi retrospettiva del 2015 dell'American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program database sono state comparate quattro strategie (preparazione meccanica dell'intestino associata all'assunzione di antibiotici orali, soli antibiotici, sola preparazione meccanica intestinale e nessun tipo di preparazione o profilassi), da questa analisi ne è risultato che l'associazione di preparazione meccanica intestinale con assunzione di antibiotici orali era correlata ad una maggiore riduzione del rischio di infezioni del sito chirurgico e deiscenza anastomotica nella chirurgia elettiva colo-rettale con o senza derivazione intestinale sia in chirurgia laparoscopica che laparotomica ³³.

- Risposta infiammatoria

Il processo di guarigione dell'anastomosi ripercorre le stesse tre fasi della guarigione delle ferite: fase acuta infiammatoria, fase proliferativa, fase di rimodellamento o maturazione.

L'infiammazione riveste un ruolo di prima linea nell'insorgenza delle fistole anastomotiche, nonostante non siano ancora stati individuati gli aspetti cellulari e molecolari coinvolti. Una possibile spiegazione è data dalla particolare risposta intestinale all'ipossia rispetto ad altri organi ³⁴. In condizioni basali di ipossia fisiologica, le cellule epiteliali intestinali esprimono il

fattore inducibile da ipossia (HIF), che favorisce la trascrizione di geni coinvolti nell'integrità della barriera intestinale, nella produzione di mucina e di peptidi antibatterici. In caso di riduzione di ossigeno, la trascrizione viene inibita e provoca una risposta infiammatoria e immunitaria.

La risposta infiammatoria ed i polimorfismi che la regolano sono stati ampiamente studiati al fine di capire come fossero connessi alla predisposizione, o alla prevenzione, delle fistole anastomotiche. I risultati in questo campo di ricerca sono ancora poco soddisfacenti: l'unico fattore di cui è stato dimostrato il ruolo fondamentale è l'enzima ciclossigenasi 2 (COX2). La COX2 è un enzima che promuove l'angiogenesi, dunque risulta fondamentale per la corretta guarigione delle anastomosi ³⁵.

Negli ultimi anni sono stati condotti alcuni studi sulle cellule staminali mesenchimali (CSM) e il loro ruolo nel ridurre l'insorgenza di fistole anastomotiche. Le CSM, infatti, riducono soprattutto l'insorgenza di fistole in anastomosi a rischio. Tra le CSM, le cellule staminali adipose sembrano le più adeguate, dotate di diversi vantaggi: il loro prelievo è una procedura poco invasiva, l'alto numero di progenitori per equivalente di tessuto prelevato, l'elevate capacità proliferative e differenziative che migliorano la guarigione dell'anastomosi, le ottime capacità osteogeniche e angiogeniche. Nonostante la ricerca sia ancora agli albori, l'utilizzo delle CSM per favorire la guarigione delle anastomosi ha fornito risultati promettenti ^{36,37}.

Sembra inoltre che l'infiammazione svolga un ruolo chiave nell'insorgenza di recidive locali di neoplasia. Le teorie volte a spiegare l'insorgenza di una recidiva locale sono:

- 1) la contaminazione del sito anastomotico da parte di cellule neoplastiche diffuse durante la manipolazione chirurgica;
- 2) la carcinogenesi metacrona;
- 3) il ruolo svolto dalle proteine di fase acuta e dai biomarker infiammatori, che non influiscono solo sullo sviluppo delle fistole, ma anche sulla biologia tumorale. Elevati livelli sierici di Tumor Necrosis Factor, Interleuchina-1, Interleuchina-6 e fattore di crescita dell'endotelio sono stati correlati ad un aumentato rischio di recidiva tumorale, metastasi e resistenza alla chemioterapia ^{38,39};

4) un'ulteriore teoria si basa sul possibile passaggio di cellule neoplastiche, attraverso il sito di anastomosi, nel circolo sistemico. L'infiammazione ne promuoverebbe la proliferazione reclutandole nuovamente nel sito del tumore primitivo.

- Microbioma

Il microbioma intestinale è costituito da circa cento trilioni di microorganismi, che includono batteri, virus e funghi. In una condizione di eubiosi, ovvero di equilibrio tra le varie componenti, il microbioma svolge una serie di funzioni essenziali: metabolizza i nutrienti assunti attraverso la dieta, sintetizza le vitamine, modula il sistema immunitario, protegge da patogeni esterni e promuove l'integrità della barriera intestinale. Il microbioma intestinale interagisce continuamente con l'esterno ed è esposto a stimoli ambientali, alimentari e xenobiotici differenti ⁴⁰.

Sono numerosi gli stimoli identificati che inducono cambiamenti genotipici e fenotipici nel microbioma intestinale determinando un'alterazione dell'equilibrio, che si sposterà verso le specie microbiche virulente rispetto a quelle protettive, con aumento di patogeni aggressivi che distruggono la mucosa ⁴¹

Un recente studio ha dimostrato le significative differenze del microbiota dei pazienti con tumore del colon-retto sporadico e di tumore associato alla colite ulcerosa rispetto a quello dei soggetti sani. In particolare, è stata rilevata una composizione del microbioma batterico nei pazienti con tumore notevolmente differente, caratterizzata da una restrizione della biodiversità: con un incremento di alcuni batteri come la famiglia delle Enterobacteriaceae e Sphingomonas, e una riduzione del Fusobacterium e dei Ruminococchi; la composizione del microbioma fungino rimane pressoché conservata. ⁴².

Il microbioma sembrerebbe avere un ruolo determinante nello sviluppo delle fistole anastomotiche, molti studi sono tuttora in corso ^{43,44}.

1.2.2 Fattori di rischio chirurgici

I fattori di rischio chirurgici dipendono dalla scelta della procedura chirurgica, dalle caratteristiche dell'anastomosi, dall'esperienza del chirurgo, dal volume del centro, e dalle tempistiche di svolgimento della procedura chirurgica. La coesistenza di più di uno di questi fattori implica un aumentato rischio di sviluppo di fistole.

- Caratteristiche dell'anastomosi

Le varianti delle anastomosi intestinali sono diverse e variano a seconda della configurazione (termino-terminale, latero-terminale, ecc), del materiale di sutura utilizzato, del tipo di sutura (punti staccati o continua), del tipo di esecuzione (manuali, meccaniche), del numero di strati (singolo o doppio). Numerosi studi prospettici non hanno dimostrato differenze significative fra le tecniche utilizzate, in termini di frequenza di fistola anastomotica, numero di giorni di ricovero e mortalità. La scelta è quindi funzione della preferenza del chirurgo che non può prescindere dalle “regole classiche”: l'anastomosi tecnicamente valida deve essere confezionata su intestino ben vascolarizzato, senza tensione e deve essere a tenuta ^{45, 46, 47}.

- Esperienza del chirurgo e volume del centro

Due importanti fattori che possono incidere favorevolmente sul rischio di fistola post-chirurgica sono l'esperienza del chirurgo e il volume di interventi dell'ospedale. Le complicanze postoperatorie sono nettamente meno frequenti in quei pazienti operati in centri specialistici ad alto volume (numero di casi per anno superiore a 200) e da chirurghi esperti ⁴⁸.

- Chirurgia laparoscopica

L'approccio laparoscopico è divenuto ormai il gold standard nella chirurgia del colon-retto ^{49, 50, 51, 52}. Nonostante i molteplici vantaggi che offre rispetto alla chirurgia open, presenta comunque alcuni punti che possono contribuire all'insorgenza di complicanze post-chirurgiche.

Nella chirurgia laparoscopica, il ridotto campo d'azione e la difficoltà nell'effettuare una precisa trazione sui visceri, possono rendere necessario un maggior numero di suture meccaniche. Diversi studi hanno evidenziato che il numero e la direzione delle suture durante una resezione di retto aumentano notevolmente il rischio di sviluppare fistole anastomotiche ⁵³.

- Tempo operatorio

Un tempo operatorio prolungato può riflettere difficoltà intraoperatorie, specialmente in pazienti critici. Alcuni autori hanno dimostrato che un tempo operatorio variabile da 220 a 300 minuti si associa a fistole anastomotiche ⁵⁴. Strettamente associata al tempo operatorio è la conversione chirurgica, che rimane un argomento controverso in letteratura. Alcuni autori riportano una maggiore morbidità e mortalità nei pazienti sottoposti a conversione chirurgica, mentre altri riportano risultati comparabili con la laparoscopia ⁷. Le ragioni che portano ad una conversione sono soprattutto la presenza di un tumore localmente avanzato, il paziente obeso e la presenza di aderenze.

Un'associazione tra il tasso di conversione e le fistole anastomotiche è stata dimostrata dai lavori di Majbar et al. e Pugliese et al., nei quali la comparsa di fistola anastomotica era del 41% dei pazienti sottoposti a conversione rispetto all'8% dei non convertiti ^{55,56}.

1.3 PROCEDURE CHIRURGICHE

Gli interventi chirurgici a maggiore rischio di fistola anastomotica sono essenzialmente due: il confezionamento di anastomosi colo-retto bassa o colo-ale per resezione del retto e l'anastomosi ileo-pouch-ale post procto-colectomia totale.

1.3.1 Anastomosi colo-rettali e colo-ali

La chirurgia del cancro del colon-retto ha visto notevoli cambiamenti durante il XX secolo. Nei primi del '900, grazie agli insegnamenti di Ernst Miles, furono poste le basi per il trattamento chirurgico della neoplasia del colon-retto basate sull'asportazione del tumore e del drenaggio linfatico annesso. Alla fine degli anni '30 Dixon introdusse il concetto di preservazione della continenza attraverso il salvataggio dell'apparato sfinteriale per cui si iniziarono ad eseguire le prime anastomosi coloretali extraperitoneali gravate però da un tasso di recidiva locale del 30% e da una sopravvivenza a 5 anni compresa tra il 27% e il 40%. E' solo a partire dagli anni '90 che si arriva a definire e consolidare quelli che sono considerati attualmente i due capisaldi della chirurgia del retto : la TME -total mesorectal excision e la "nerve sparing technique".

La distanza dell'anastomosi dal margine anale rappresenta il fattore predittivo più importante per lo sviluppo di una fistola. Diversi studi hanno dimostrato che più è bassa l'anastomosi, maggiore è il rischio di sviluppare la complicanza. Hamabe et al ⁵⁷ hanno dimostrato che la presenza di fistola anastomotica era 3,4 volte più frequente nei tumori localizzati a meno di 7 cm dal margine anale.

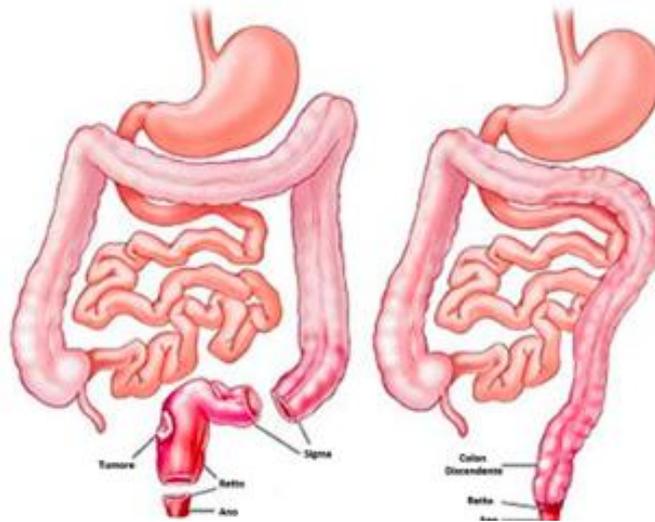


Figura 1: Resezione anteriore del retto con anastomosi colo-rettale ultrabassa.

Diversi studi sono stati condotti per chiarire il rapporto tra le fistole post-chirurgiche e le recidive sia locali che a distanza, e la sopravvivenza a lungo termine. Da una metanalisi che ha analizzato i risultati di 21 studi scientifici effettuati tra il 1965 e il 2011 è emerso un significativo effetto favorente della fistola nell'insorgenza della gran parte di recidive locali; da una metanalisi di 7 lavori nei quali era studiata l'associazione tra la fistola e le recidive a distanza è stato rilevato un gran numero di recidive a seguito di fistole, i quali tuttavia non sono risultati statisticamente significativi; la metanalisi di 11 studi riportanti la sopravvivenza a lungo termine dopo l'insorgenza di fistole post-chirurgiche ha dimostrato l'associazione tra le fistole e l'aumento nel lungo termine della mortalità specifica per tumore, con un OR di 1,75 (95% CI = 1.47–2.1; P = 0.0001) ⁵⁸.

La fistola post-postchirurgica è dunque un fattore prognostico indipendente nello sviluppo di una recidiva locale.

Numerose metanalisi sono giunte successivamente alle medesime conclusioni ^{59, 60, 61, 62}.

Il meccanismo con il quale le fistole post-chirurgiche provocherebbero una recidiva rimane non chiarito. L'ipotesi più probabile vede come causa la disseminazione di cellule neoplastiche residue attraverso la breccia anastomotica che porterebbe ad aumento delle recidive locali e riduzione della sopravvivenza a lungo termine per via della disseminazione sistemica.

1.3.2 Anastomosi Ileo-Pouch-Anale

L'anastomosi Ileo-Anale con confezionamento di reservoir ileale (IPAA) è divenuta la procedura chirurgica di scelta per il trattamento della colite ulcerosa (CU) refrattaria al trattamento medico e della poliposi adenomatosa familiare.

L'obiettivo della procedura chirurgica è quello di rimuovere il tessuto che potrebbe essere a rischio di recidive infiammatorie e di neoplasia, preservare la funzionalità sfinteriale e garantire la continuità intestinale.

Circa il 20-30% dei pazienti affetti da CU viene sottoposto a proctocolectomia e nella stragrande maggioranza di essi si confeziona (in tempo unico e/o in due tempi) una anastomosi ileo-pouch-anoale⁶³. Il reservoir viene solitamente confezionato a forma di J, rispetto a ricostruzioni a S e a W ormai obsolete.

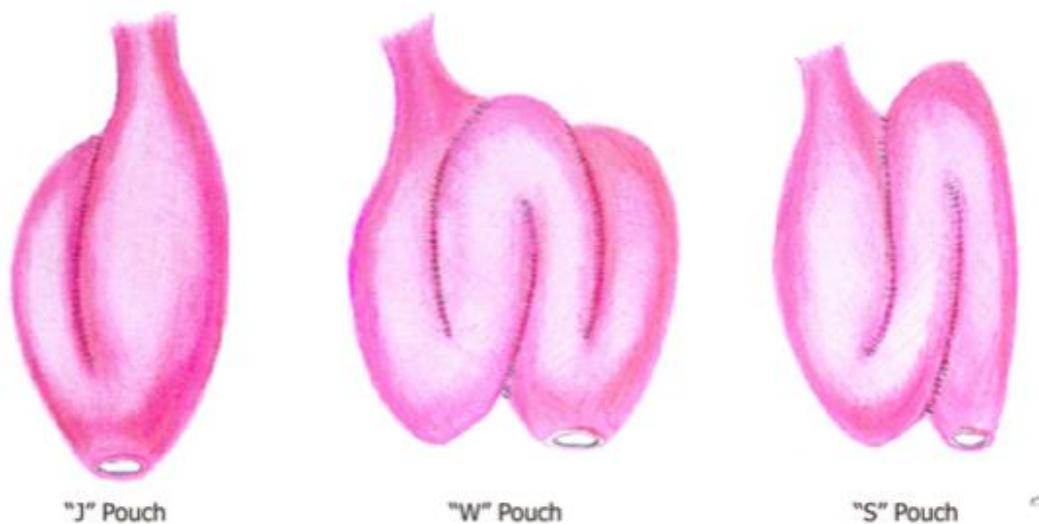


Figura 2: Pouch ileale a "J", a "W" e a "S".

La procedura chirurgica viene ormai effettuata preferenzialmente per via laparoscopica in quanto garantisce un miglior risultato nel breve termine e un tempo operatorio ridotto, a discapito dei costi procedurali. L'approccio mininvasivo riduce la formazione di aderenze e riduce l'incidenza di ernie⁶⁴.

L'anastomosi pouch-ale si colloca solitamente a circa 1-2 cm al di sopra della linea dentata. La sutura meccanica a questo livello, eseguita con una suturatrice circolare, è associata ad un miglior risultato funzionale rispetto a quella eseguita manualmente in quanto, associandosi a minore manipolazione dell'apparato sfinteriale, garantisce migliori outcomes post operatori⁶⁵. La suturatrice meccanica garantisce inoltre una performance più veloce e più semplice e si associa ad un tasso di incidenza di fistole anastomotiche nettamente inferiore⁶⁶.

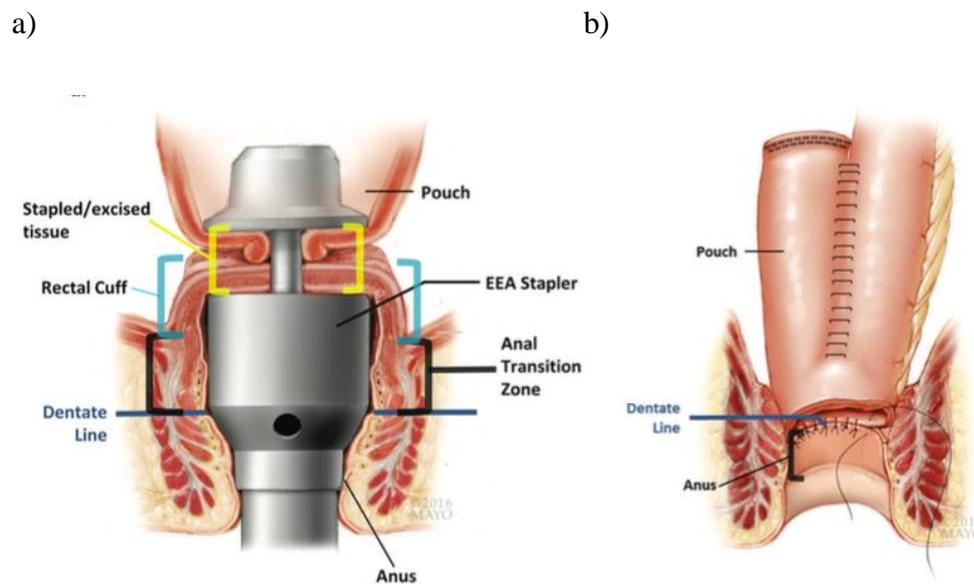


Figura 3: a) Anastomosi end-to-end eseguita con suturatrice meccanica; b) Anastomosi manuale con completa mucosectomia della zona di transizione anale.

I due principali fattori di rischio coinvolti nello sviluppo di una deiscenza anastomotica a seguito del confezionamento di un'anastomosi ileo-pouch-ale sono la tensione dell'anastomosi e l'ischemia dell'intestino usato per il confezionamento del reservoir. L'incidenza delle deiscenze a seguito dell'anastomosi ileo-pouch-ale varia tra il 5% e il 18%. Meno frequenti sono la fistola del cul di sacco ileale, della sutura lineare, o la fistola pouch-vaginale⁴⁸.

La fistola dell'anastomosi pouch-ale si localizza prevalentemente a livello dell'emicirconferenza posteriore. La conseguente raccolta purulenta persistente o ricorrente provoca l'ascesso presacrale.

La fistola e l'ascesso presacrale vanno trattati tempestivamente, per evitare ulteriori conseguenze settiche (cronicizzazione, osteomielite del sacro, pouch failure), possibilmente con drenaggio radiologico (transanale o transgluteo) o con procedure endoscopiche (sistema vacuum-assisted, clips , sutura transanale) o con sistemi combinati.

1.4 MISURE CHIRURGICHE PREVENTIVE

Al termine del confezionamento delle anastomosi definite “basse” vengono eseguite delle manovre volte a verificare l'integrità dell'intera circonferenza della sutura .

Nel test idro-pneumatico viene clampato l'intestino a monte dell'anastomosi , viene riempito lo scavo pelvico con soluzione fisiologica e viene insufflata dell'aria per via transanale; il riscontro di bolle d'aria nel liquido consente di individuare una perdita nell'anastomosi; analogamente si può eseguire una prova di riempimento con un colorante tipo blu di metilene valutandone eventuali perdite trans anastomotiche.

La valutazione endoscopica intraoperatoria è sicuramente il test più completo e accurato : permette di individuare eventuali difetti o sanguinamenti, l'adeguatezza dei margini distali, la vascolarizzazione, la presenza di eventuali lesioni o stenosi.

Per la valutazione intraoperatoria dell'adeguata perfusione dei due capi dell'anastomosi è stato proposto l'utilizzo dell'angiografia a fluorescenza con verde indocianina. Da uno studio prospettico di 68 pazienti sottoposti a resezione colica sinistra laparoscopica per cancro è emerso che il 16,7% dei pazienti con scarsa perfusione all'arteriografia a fluorescenza con verde indocianina presentava fistole anastomotiche, invece nel gruppo di pazienti con una buona perfusione non si è rilevato nessun caso di fistola ⁶⁹.

La gran parte delle anastomosi colo-anali e pouch anali vengono protette mediante il confezionamento di una stomia con l'intento di favorire la corretta guarigione dell'anastomosi e di ridurre le conseguenze settiche di una eventuale fistola anastomotica.

Un recente studio ha dimostrato che la ricorrenza di fistola anastomotica in pazienti senza fattori di rischio sottoposti a chirurgia coloretale è dell'8,1%, mentre è del 23% nei pazienti ad alto rischio. La creazione della stomia di protezione ha consentito una riduzione dell'incidenza fino al 10,7% nel secondo gruppo di pazienti ⁴⁸.

Nella pratica chirurgica comune al termine di questi interventi si utilizza un drenaggio transanale transanastomotico che, come dimostrato da Ito et al. in uno studio di 69 pazienti sottoposti a resezione anteriore bassa, si associa ad una minore incidenza di fistole postoperatorie ⁷⁰.

1.5 DIAGNOSI

La diagnosi di fistola anastomotica si avvale della valutazione clinica , dei reperti laboratoristici e degli esami radiologici/endoscopici .

Il quadro clinico del paziente affetto da fistola varia a seconda della diffusione dell'infezione, extraperitoneale o peritoneale. Può essere paucisintomatica nei casi di piccole fistole extraperitoneali soprattutto se in presenza di stomia, fino a quadri di peritonite severa con sepsi e instabilità emodinamica. La diagnosi precoce può essere difficoltosa a causa della scarsa specificità della sintomatologia; talvolta può essere facilitata dal riscontro di materiale purulento o fecale nel fluido raccolto dal drenaggio.

L'esplorazione digitale può essere sufficiente per verificare l'integrità della sutura nelle anastomosi anali o rettali basse.

Nei casi dubbi o paucisintomatici, può essere utile la valutazione laboratoristica: un rialzo degli indici di flogosi è un reperto frequente del paziente con sospetta fistola. Un valore di PCR compreso entro il range di normalità è un fattore predittivo negativo di fistola anastomotica tra l'89% e il 97% ⁷¹; al contrario, una PCR elevata ha valore predittivo positivo estremamente basso (tra il 21% e il 23%) e indirizza ad ulteriori approfondimenti diagnostici.

La diagnosi certa viene posta solo dopo la conferma radiologica.

Il clisma opaco è una tecnica radiologica che, grazie alla somministrazione di un contrasto iodato idrosolubile tramite un catetere transanale, permette di valutare l'integrità dell'anastomosi e l'eventuale presenza di raccolte ascessuali.

La TC con mezzo di contrasto solubile somministrato per via trans-anale è la metodica più utilizzata : lo stravasamento del mezzo di contrasto lungo il tramite fistoloso è il segno patognomonico della complicanza. È complesso porre la diagnosi tramite la TC nei primi 3 o 4 giorni post-operatori, in quanto le piccole raccolte infiammatorie nel sito dell'anastomosi sono un reperto frequente e aspecifico.

La specificità della TC con mezzo di contrasto solubile è piuttosto elevata (>84%) mentre la sensibilità è soltanto del 68-71% ²⁶.

La RM trova impiego soprattutto nelle fasi tardive di monitoraggio e follow-up delle deiscenze piuttosto che nelle fasi iniziali di diagnosi.

L'endoscopia è l'unica metodica diagnostica che permette la visualizzazione diretta della mucosa, l'integrità sutura e la vitalità dei margini anastomosi, confermando o meno eventuali deiscenze e fistole anastomotiche. Il vantaggio dell'endoscopia è che non è solo una procedura diagnostica ma anche operativa e consente il trattamento precoce della deiscenza.

a)

b)

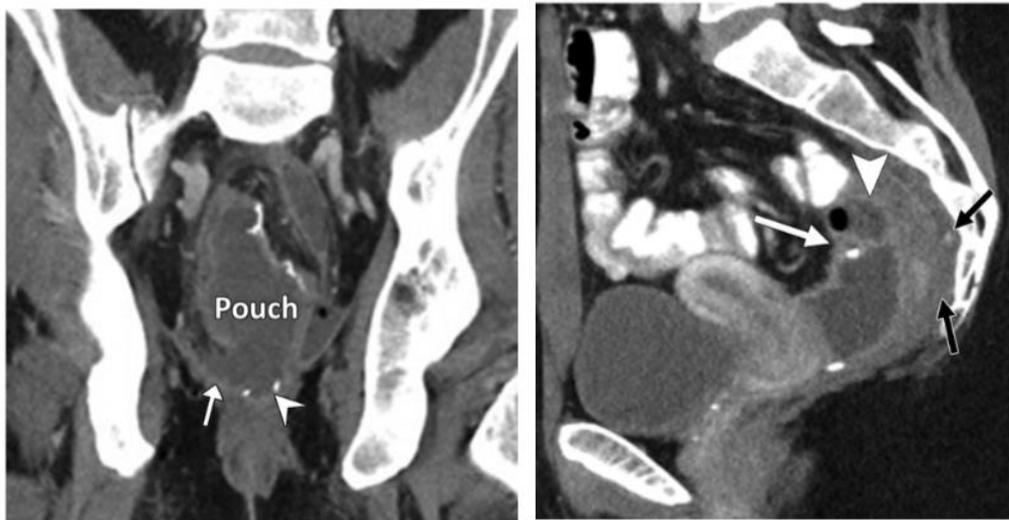


Figura 4: a) Immagine TC che mostra la linea di sutura dell'anastomosi pouch-ale, con un difetto che mette in comunicazione la pouch con la cavità peritoneale. b) Immagine TC con raccolta di aria e fluidi nella zona pre-sacrale, adiacente alla linea di sutura.

1.6 TIPI DI TRATTAMENTO

La gestione clinica del paziente portatore di fistola anastomotica dipende principalmente dalla sede e dalle caratteristiche della fistola, nonché dalla stabilità clinica del paziente. In presenza di peritonite generalizzata, perforazioni intraperitoneali o instabilità emodinamica (grado C secondo Rahbari), l'intervento chirurgico risulta mandatorio. Il trattamento chirurgico convenzionale prevede una laparotomia esplorativa, con lavaggio della cavità e confezionamento di ileostomia, associato all'esecuzione di una nuova anastomosi o alla sua resezione con stomia terminale. L'intervento chirurgico si associa ad una riduzione della mortalità, ma anche ad un notevole aumento della morbidità (fino al 30%), dovuto all'impossibilità di chiudere la stomia e quindi di ripristinare la continuità intestinale, in una percentuale di casi fino al 50% ^{72, 73, 74}.

In pazienti selezionati (grado B secondo Rahbari) può essere effettuato un trattamento radiologico mediante drenaggio percutaneo, volto a risolvere essenzialmente la raccolta ascessuale, oppure endoscopico, con lo scopo di trattare sia l'ascesso che di risolverne la causa; talvolta le due metodiche possono essere associate.

Diverse sono le strategie di trattamento percorribili endoscopicamente : stent o clip , terapia vacuum-assisted , suture e applicazione locale di colla di fibrina. In molti casi può essere eseguita più di una procedura, in maniera concomitante o sequenziale ⁷⁵, sulla base della risposta clinica al primo trattamento.

1.6.1 Trattamento radiologico

Il drenaggio percutaneo imaging-guidato per via transluteale o per via transperineale è il trattamento mininvasivo di prima linea dei pazienti che presentano raccolte ascessuali non complicate. Esso è considerato un approccio terapeutico alternativo alla chirurgia sicuro, efficace e ben tollerato.

- Drenaggio transgluteo TC-guidato

La riuscita del drenaggio transgluteo TC-guidato dipende dalla profondità dell'ascesso e dai diversi ostacoli anatomici in cui ci si può imbattere durante lo svolgimento della procedura (cingolo pelvico, vasi e nervi iliaci, intestino, vescica, utero, vagina).

Le modalità di accesso praticabili sono due: la prima prevede che il sito d'ingresso sia al di sotto del muscolo piriforme, la seconda attraverso tale muscolo. Il primo approccio è da preferire, in quanto preserva da eventuali danni iatrogeni il nervo sciatico, il plesso sacrale e i vasi glutei.

La decisione di rimuovere il catetere viene presa dal radiologo e dal chirurgo, sulla base dei reperti clinici, biochimici e radiologici. Nello specifico, sono richiesti i seguenti criteri: apiressia da più di 48 ore, quantità di fluido drenato pari a quella somministrata a intervalli, fluido drenato limpido, normalizzazione dei livelli di PCR e conta leucocitaria, regressione completa della raccolta ascessuale alla TC.

Il drenaggio percutaneo transgluteo si considera riuscito quando l'ascesso regredisce completamente e non si presentano recidive.

Il più grande studio effettuato sul drenaggio percutaneo transgluteo TC-guidato, pubblicato da Harisinghani, ha dimostrato un tasso di riuscita della procedura, su 140 pazienti con ascesso pelvico, del 96% ⁷⁶.

Robert et al hanno riportato dei risultati concordi al precedente studio, con un tasso di riuscita della procedura del 97,4% ⁷⁷.

- Drenaggio transperineale TC-guidato

Il drenaggio percutaneo transperineale TC-guidato è il trattamento convenzionale per i pazienti con accesso presacrale, frequentemente associato a diversione chirurgica con confezionamento di ileostomia nei pazienti sottoposti a IPAA.

Il punto anteriore alla punta del coccige è il sito di puntura, l'ago viene introdotto in direzione orizzontale al piano, parallelo al tavolo, seguendo i punti di repere ossei alla TC. Successivamente viene inserito il tubo di drenaggio, fissato per mezzo di una sutura nella regione perianale.

Le complicanze legate alla procedura sono le medesime del drenaggio transgluteo: il sanguinamento e il dislocamento del catetere ⁷⁷.

1.6.2 Trattamento endoscopico

Sempre più interesse si è sviluppato nelle modalità di trattamento endoscopiche che rimangono delle soluzioni conservative mininvasive alternative al reintervento chirurgico .

L'aspetto essenziale per il successo della tecnica endoscopica è il trattamento precoce della complicanza, in quanto una procedura endoscopica effettuata su un tessuto ancora vitale ha maggiori possibilità di successo rispetto alla stessa eseguita su un tessuto fibrotico.

- Stent

Il posizionamento di uno stent endoscopico rappresenta una valida opzione ma l'utilizzo è limitato alle anastomosi localizzate ad almeno 5 cm dal margine anale. Le anastomosi più basse non rappresentano un'indicazione a causa del discomfort che lo stent arrecherebbe al paziente.

Il posizionamento di uno stent ha l'obiettivo di prevenire la contaminazione dello spazio extraintestinale durante la chiusura della soluzione di continuo, evitando la sepsi locale e sistemica durante la guarigione del difetto ⁷⁸.

Gli stent utilizzabili sono autoespandibili di materiale metallico e si differenziano a seconda del rivestimento in totalmente rivestiti, parzialmente rivestiti e non rivestito; i parzialmente

rivestiti sono i più utilizzati . Il diametro predefinito e la completa adesione alle pareti del viscere vengono ottenuti in 1-2 giorni.

La migrazione dello stent è lo svantaggio principale di questa metodica, ma ciò è stato notevolmente ridotto grazie all'uso di stent di diametro maggiore e dall'ancoraggio dello stesso con endoclip o con punto di sutura endoscopica ^{79, 80}.

Clifford et al. hanno eseguito uno studio basato su un totale di 9 case report o studi di coorte, analizzando 58 pazienti sottoposti a stenting per il trattamento di fistola anastomotica. È stato possibile valutare che l'efficacia del trattamento (definita come la chiusura completa della fistola al momento della rimozione dello stent o durante il follow-up) nel lungo termine risultata essere tra il 50 e 100% ^{81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88}. Nel 2015, Lamazza et al. hanno condotto il più grande studio di coorte finora realizzato sull'uso dello stent, comprendente 22 pazienti con difetti anastomotici ⁸⁶. Questo studio ha dimostrato che nell'86,4% dei casi è stato possibile salvare l'anastomosi e ripristinare la continuità intestinale con la chiusura della stomia, soltanto in due casi è stato necessario intervenire chirurgicamente per comparsa di fistole croniche.

Nel 2015 Chi et al. ⁸³ hanno eseguito uno studio su 12 pazienti sottoposti a stenting, riportando un tasso di successo clinico senza re-interventi in linea con gli studi precedenti (83,3%), ma differenti risultati sul fronte delle complicanze locali causate dallo stent: nel 66,7% dei casi si è rilevata la migrazione, il 58,3% dei pazienti ha riferito dolore anorettale e il 25,0% incontinenza fecale.

Nel 2017, Arezzo et al. ⁷⁸ hanno pubblicato una review sistematica sull'uso degli stent per il trattamento delle complicanze anastomotiche della chirurgia colo-rettale, raggiungendo un totale di 223 pazienti, che includevano 18 casi di deiscenze e 20 casi di fistole. La percentuale di successo della procedura nel breve termine è stata del 73,3%, con il 9,3% che hanno necessitato di un re-intervento chirurgico. Il successo nel lungo termine è stato invece del 57,3%.

- Clip endoscopiche

L'applicazione di clip endoscopiche è la metodica più utilizzata nella chiusura dei difetti di parete intestinale, consentendo la guarigione del difetto anastomotico per prima intenzione ⁸⁹. Le indicazioni all'esecuzione di questa procedura endoscopica sono: la presenza di deiscenza

anastomotiche, di fistole o di perforazioni dal diametro inferiore a 20 mm. Se all'esame radiologico si rileva una raccolta ascessuale diventa necessario il lavaggio della cavità e l'eventuale drenaggio, solamente dopo è possibile procedere con la chiusura dell'orifizio fistoloso tramite l'applicazione della clip.

Il primo sistema sviluppato è stato il "Through-The-Scope Clip" (TTSC), le cui limitazioni erano rappresentate dalla ridotta ampiezza delle branche della clip e dalla limitata pressione che queste riuscivano ad esercitare sul tessuto. Questo rendeva necessario l'uso di molteplici clip anche per difetti di modesta entità.

Nel 2007, fu descritto il primo sistema "Over-The-Scope-Clip" (OTSC, Ovesco GmbH, Tuebingen, Germany) per il trattamento dei sanguinamenti, delle perforazioni gastrointestinali e delle fistole, sia acute che croniche. L'OTSC è dotato di una morsa capace di afferrare una superficie maggiore di tessuto e applicare una forza di compressione più elevata ⁹⁰.

La clip utilizzata, in nitinolo, ha una forma a "tagliola" o "trappola per orso", che viene posizionata all'estremità dell'endoscopio. Per la corretta applicazione dell'OTSC la punta dell'endoscopio deve essere perpendicolare alla parete intestinale, e l'intera circonferenza del cappuccio deve corrispondere ai margini del difetto di parete⁹¹. Il rilascio della clip avviene quando, individuato il difetto di parete, le branche della clip vengono giustapposte ai margini della lesione. La clip applicata non correttamente può essere rimossa. La procedura di rimozione prevede innanzitutto il raffreddamento della clip con acqua, lo sbalzo termico provoca una riduzione della morsa, e per mezzo di una pinza da corpo estraneo, la clip riesce ad essere rimossa dal tessuto.

Lo studio pubblicato da Manta et al., comprendente 76 pazienti con fistole anastomotiche, di cui 24 coloretali, trattate con clip endoscopica OTSC, ha valutato il follow-up a 5 anni. Il diametro medio del difetto di parete che è stato possibile trattare con la sola clip over-the-scope è 12 (5-25) mm. Per i difetti di parete di dimensioni maggiori si è proceduto, oltre all'applicazione della clip, col posizionamento di uno stent. La procedura ha avuto una percentuale di riuscita del 64,7%, definita come completa guarigione radiologica e/o risoluzione endoscopica al follow-up [80]. Nel 2012, uno studio di coorte multicentrico condotto dal gruppo CLIPPER ha riportato un tasso di successo del trattamento di difetti di parete con OTSC pari al 92% ⁹².

Oltre all'utilizzo nelle fistole colo-rettali, l'OTSC è stato proposto come trattamento delle fistole della pouch ileale. Al momento è stato pubblicato un solo studio nel 2016 da Kochhar e Shen per il trattamento di una fistola all'apice della J-pouch, complicanza meno frequente rispetto alle fistole dell'anastomosi pouch- anale. Il risultato ottenuto è stato la chiusura completa della fistola, in assenza di recidive al follow-up di 8 settimane ⁹³.

Un nuovo sistema di clip endoscopiche da poco presente sul mercato è il Padlock-G clip (Aponos Medical, Kingston, NH), proposto per la chiusura di perforazioni del tratto gastro-enterico. Esso utilizza un cappuccio di plastica con la clip pre-montata sull'apice dell'endoscopio, costituito da un anello di nitinolo esagonale con sei aghi al suo interno ⁹⁴.

- Sistema vacuum-assisted

Il sistema vacuum-assisted è composto da una spugna cilindrica, l'Endosponge® (B. Braun Medical Lts), collegata ad un sistema chiuso di drenaggio (Redyrob® TRANS PLUS) ⁹⁵. L'endoscopio viene poi introdotto fino all'orifizio fistoloso (se il difetto è più piccolo di 10 mm) oppure attraverso il tramite fistoloso (se maggiore di 10 mm) fino alla cavità, che verrà opportunamente lavata e detersa. La spugna, opportunamente modellata, viene posizionata, direttamente o tramite l'ausilio di un introduttore specifico, fino ad occupare tutta la cavità. Grazie ai macro pori di cui è provvista, la spugna assorbe le secrezioni prodotte che vengono continuamente aspirate dal sistema vacuum, mantenendo asciutta la cavità ⁹⁶.

La durata complessiva della procedura, inclusa l'endoscopia diagnostica, l'irrigazione e il posizionamento della spugna, è di circa 30-60 minuti e viene ripetuta ogni 24-48 ore fino alla guarigione ⁹⁷. Ad ogni seduta si procede alla sostituzione della spugna con una nuova, opportunamente modellata per ridurre progressivamente le dimensioni della cavità e fino alla chiusura della soluzione di continuo. La terapia vacuum-assisted consente infatti il drenaggio della cavità extra-luminale, la formazione di tessuto di granulazione e la chiusura della soluzione di continuo per seconda intenzione ^{98, 99, 100}. Questo sistema consente la guarigione del difetto di parete attraverso diversi meccanismi: la macrodeformazione, la microdeformazione, aumentando la vascolarizzazione, riducendo l'edema e riducendo la colonizzazione batterica ¹⁰¹.

La macrodeformazione della cavità si verifica quando inizia ad essere applicata la pressione negativa in aspirazione, che ne modifica i margini. Diversi studi hanno dimostrato che

l'applicazione di una pressione negativa di 125 mmHg può ridurre il volume dell'Endosponge® di circa l'80%, consentendo un restringimento del difetto ^{102,103,104,105,106}. Per microdeformazione si intende il cambiamento meccanico che si verifica a livello microscopico in seguito all'aspirazione applicata. Si verifica un'alterazione del citoscheletro, con contestuale rilascio dei fattori di crescita che promuovono la proliferazione cellulare e la migrazione, aumentando l'espressione delle componenti della matrice extra-cellulare e contrattili necessarie per la guarigione della ferita.

Il sistema vacuum-assisted svolge un ruolo anche sulla vascolarizzazione del sito anastomizzato; la temporanea ipoperfusione evocata dalla pressione negativa stimola diversi fattori angiogenetici che inducono la neoformazione di vasi e portano ad un aumento della perfusione dell'anastomosi ¹⁰⁶. Il controllo dell'essudato infiammatorio è fondamentale per la corretta guarigione, in quanto l'edema e le raccolte croniche rallentano la guarigione. Rimuovendo le raccolte purulente si riduce anche la forza compressiva che queste esercitano sul microcircolo del tessuto in guarigione. La carica batterica può interferire sui processi di guarigione dei difetti anastomotici, tuttavia il ruolo della terapia vacuum sulla contaminazione batterica rimane dubbio ¹⁰⁷.

Se non già presente, il trattamento con Endosponge® viene associato in alcuni casi al confezionamento di ileostomia derivativa.

Il primo studio effettuato sul sistema vacuum-assisted risale al 2008, Weidenhagen et al. hanno esaminato, per un periodo di 2 anni, 29 pazienti con fistole anastomotiche a seguito di resezione anteriore di retto trattati con la terapia vacuum-assisted ⁹⁹. Nel 90,3% dei casi si è verificata la guarigione completa, il 31% dei quali ha necessitato l'iniezione di colla di fibrina per chiudere piccoli difetti residui. I risultati di Weidenhagen sono stati confermati da altri case-report e studi coorte ^{108, 109, 110, 111, 112, 113}.

Nel 2016, Kuehn et al. hanno condotto uno studio su 20 pazienti, stabilendo che la durata media della terapia vacuum-assisted fosse di 23 giorni (range 2-109), con un utilizzo in media di 7 (range 2-37) Endosponge® per paziente. Il salvataggio dell'anastomosi era riuscito nel 90% dei casi, e solamente due pazienti hanno necessitato un intervento chirurgico per necrosi dell'anastomosi ¹⁰⁹.

Nel 2020, Kuhn et al. hanno condotto uno studio di confronto in cui sono stati comparati i risultati dei pazienti con difetti anastomotici sottoposti a terapia vacuum-assisted e pazienti sottoposti al trattamento convenzionale (drenaggio percutaneo TC-guidato o nella re-laparotomia). Dallo studio è emerso che il tasso di successo della terapia vacuum-assisted, eseguita come trattamento di prima linea o come seconda linea, era del 95,2%, rispetto al 65,9% dei pazienti sottoposti a trattamento convenzionale. Inoltre, la terapia vacuum-assisted ha consentito di preservare la continuità intestinale nell' 86,7% dei casi. Il trattamento convenzionale richiedeva una degenza inferiore, senza però raggiungere una significatività statistica ¹¹⁵.

Il trattamento con Endosponge[®] è stato proposto anche per le fistole dell'anastomosi ileo-pouch- anale.

Nel 2014, Gardenbroek et al. hanno condotto uno studio di confronto tra pazienti con fistole ileo-pouch-anali trattati con chiusura chirurgica previa terapia vacuum-assisted (15 casi di cui: 4 con ileostomia durante chirurgia IPAA, 9 ileostomia confezionata dopo la diagnosi di fistola, 2 senza il confezionamento di stomia) o con trattamento convenzionale (29 casi). Il trattamento con Endosponge[®] è risultato molto efficace e senza alcun aumento dei costi ¹¹⁶.

Nel 2018, lo studio di coorte pubblicato da Wasmann et al. sull'efficacia a lungo termine del trattamento con Endosponge[®], seguito da chiusura chirurgica del difetto di parete, ha dimostrato che la chiusura precoce del difetto si associava alla preservazione della funzionalità della pouch e a ridotta incidenza di pouch failure. Dei 40 pazienti con fistole, in 5 è stata confezionata l'ileostomia durante la chirurgia IPAA (22 trattamento convenzionale, di cui 4 con ileostomia; 18 trattamento con Endosponge[®], di cui 1 ileostomia) ¹¹⁷.

Sempre nel 2018 Rottoli et al. hanno pubblicato uno studio pilota su l'utilizzo del sistema vacuum assisted come trattamento di prima scelta nelle fistole delle anastomosi pouch anali dimostrandone efficacia e sicurezza¹³¹.

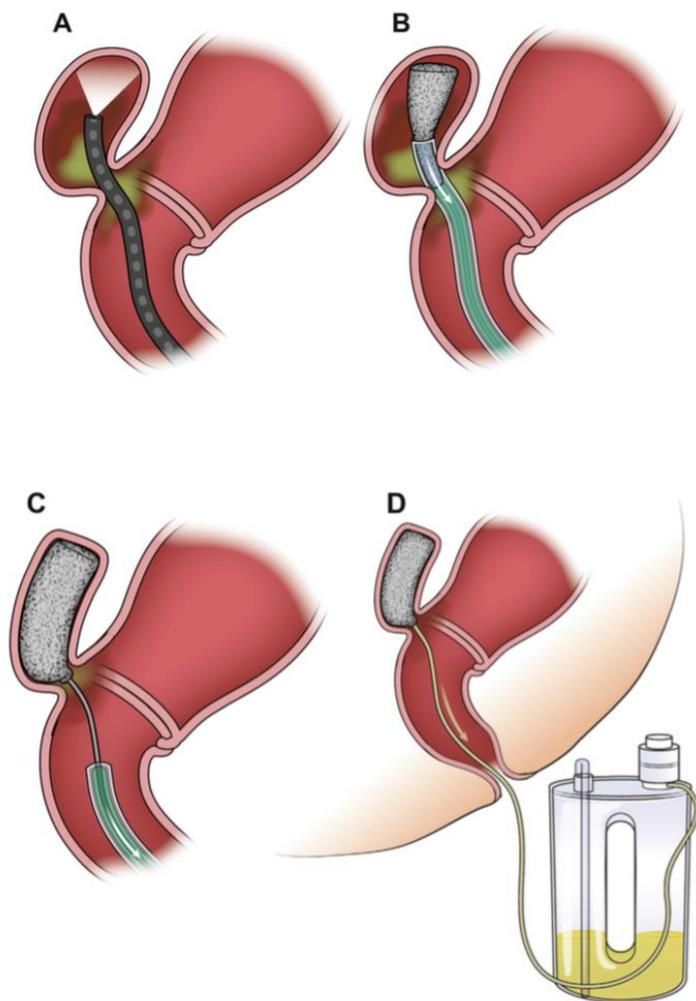


Figura 5: Sistema vacuum-assisted.

La terapia vacuum-assisted è procedura con un'elevata compliance da parte del paziente e con un basso rischio di complicanze. La complicanza più frequentemente riportata è il dislocamento della spugna, seguita da sanguinamenti minori dopo la sostituzione e stenosi anastomotiche.

I principali svantaggi del trattamento con Endosponge® sono rappresentati dal piccolo sinus che può persistere, predisponendo ad una recidiva, e il costo della procedura.

La procedura risulta sicura, efficace e si associa a sintomi locali post-procedurali di modesta entità. Talvolta è un'ottima alternativa al drenaggio percutaneo, il cui posizionamento in sede presacrale può risultare difficoltoso.

- Colla di fibrina

L'applicazione della colla di fibrina è una tecnica utilizzata da sola, per la risoluzione di piccoli difetti anastomotici, oppure in combinazione di altre metodiche, come la terapia vacuum-assisted.

Il trattamento prevede che si cominci con la rimozione delle secrezioni e delle raccolte purulente, per mezzo di un catetere a doppio lume, e con il raschiamento dell'epitelio sottostante, così da eliminare lo strato di cellule infiammatorie. Solo quando si è ripulito il difetto anastomotico si procede con l'applicazione della colla.

Nel 2011, Lippert et al. hanno condotto uno studio sull'uso esclusivo della colla di fibrina per la chiusura dei difetti anastomotici, dimostrando che, nel 75% dei difetti localizzati nel colon e nel 16% dei difetti del retto, non è stato necessario un re-intervento. Complicanze settiche si sono manifestate nel 28,8% dei casi, e soltanto il 34,6% ha necessitato di un secondo intervento chirurgico ¹¹⁸. Weidenhagen et al. hanno riportato una serie di 34 pazienti sottoposti a resezione anteriore di retto con fistole anastomotiche, trattati inizialmente con terapia vacuum-assisted, e secondariamente, quando le dimensioni della cavità erano inferiori a 0,5 x 1 cm, con la colla di fibrina. Il tasso di chiusura del difetto, valutato all'esame radiologico, era del 96,6%, ma non è stato possibile identificare il contributo esclusivo della colla di fibrina ¹¹⁹.

- Sutura endoscopica

Le prime tecniche di sutura endoscopica sono state introdotte verso la metà del 1980, ed erano inizialmente utilizzate per il trattamento della malattia da reflusso gastroesofageo ^{120, 121}. Da allora, il loro uso è stato ampliato anche al trattamento di difetti della parete intestinale. Le principali indicazioni per il trattamento tramite sutura endoscopica includono la riparazione diretta di una fistola, la chiusura delle deiscenze e delle perforazioni e l'ancoraggio dello stent.

L'OverStitch (Apollo Endosurgery Inc., Austin, TX, USA) è un sistema che viene montato su un endoscopio mono o doppio canale e consente di eseguire una sutura continua o a punti staccati a tutto spessore. L'approssimazione dei margini da suturare è semplificata dall'uso di forcelle che afferrano la mucosa e la sutura a tutto spessore e facilitata da un ago a forma di elica ¹²².

Sharaiha et al. hanno dimostrato come il fissaggio tramite sutura degli stent applicati lungo tutto il tratto gastrointestinale abbia ridotto la migrazione dello stent dal 30% all'11%. Lo studio, eseguito su 40 pazienti affetti da fistola anastomotica (22 gastro-digiunale, 12 stomaco, 3 esofago e 3 retto), ha riportato un tasso di successo della procedura è stato del 95,7%, con un successo clinico riscontrato nel 62,3% dei pazienti ¹²³.

- Sinusotomia endoscopica

Le deiscenze acute a seguito di IPAA o anastomosi colorettales, cronicizzando, danno origine alla formazione di seni, preceduti o meno da una raccolta ascessuale.

Una nuova tecnica proposta per questa tipologia di complicanza è la sinusotomia, ovvero l'incisione della parete intestinale interposta tra il lume e il seno in modo da consentire l'incorporazione del seno nel lume intestinale; viene frequentemente eseguita in associazione al sistema di clip over-the-scope.

Il sinus presacrale è tradizionalmente trattato con suture chirurgiche, drenaggio, stomia derivativa, unroofing transanale o ri-confezionamento della pouch. Rispetto al reintervento chirurgico, il trattamento endoscopico consente di ridurre l'ospedalizzazione, i costi e garantisce un tempo di guarigione più breve.

Nel 2013 è stato condotto il primo studio di coorte su 65 pazienti con sinus cronico sottoposti a sinusotomia. I risultati hanno riportato al follow-up di 1 anno la guarigione completa nel 43,1% dei casi (28 pazienti) e nel 41,5% (27 pazienti) la guarigione parziale ¹²⁴. Nel 2019, Sze et al., hanno pubblicato un case report di una paziente portatrice di una fistola dall'apice della J-pouch all'anastomosi, dimostrando come sia possibile avvalersi dell'approccio endoscopico anche per la risoluzione di tale complicanza. Al follow-up di un mese la pouchscopia ha dimostrato una completa guarigione del difetto con aspetto normale della pouch ¹²⁵. Successivamente, uno studio di coorte ha permesso di comparare la sinusotomia endoscopica (n = 141) e il riconfezionamento della pouch (n = 85). La terapia endoscopica ha raggiunto un tasso di guarigione completa del 53,2% e nel 16,3% dei casi una guarigione parziale. Il trattamento chirurgico ha consentito la completa guarigione del seno nel 94,1% dei pazienti ¹²⁶. Nonostante questo netto vantaggio, sono da considerare gli effetti avversi associati alle due metodiche, che sono risultati significativamente inferiori nel trattamento endoscopico.

2. SCOPO DELLO STUDIO

Gli obiettivi dello studio sono:

- valutare l'efficacia del trattamento conservativo mininvasivo endoscopico delle fistole anastomotiche coloretali ultrabasse e pouch anali mediante applicazione di Endosponge®.
- Analizzare i fattori indipendenti di guarigione confrontando una popolazione di pazienti trattati con endosponge precocemente e come unica metodologia e una popolazione in cui l'endosponge è stato utilizzato come strategia di salvataggio

3. MATERIALI E METODI

3.1 Pazienti

Il progetto di dottorato è stato sviluppato nel triennio 2019-2022 presso l'Unità Operativa di Chirurgia del Tratto Alimentare IRCSS Sant'Orsola Malpighi di Bologna diretta dal Prof Poggioli.

Durante i primi due anni della ricerca si è proceduti all'arruolamento della popolazione di pazienti oggetto dello studio ; sono stati selezionati i pazienti che rispettavano i criteri di inclusione ossia pazienti che presentavano deiscenza /fistola anastomotica sottoposti a trattamento endoscopico mininvasivo mediante applicazione di Endosponge®.

L'ultimo anno del progetto è stato dedicato a completare il follow-up ed eseguire l'analisi retrospettiva dei dati raccolti.

La popolazione esaminata è stata suddivisa in due sottogruppi: 1°Stage-Endosponge costituito da pazienti in cui l'endosponge è stato il trattamento applicato come prima linea a seguito della diagnosi di fistola anastomotica e 2°Stage-Endosponge costituito da pazienti in cui il trattamento con endosponge è stato secondario ed applicato a seguito del fallimento di altre strategie conservative.

I dati esaminati, ottenuti attraverso le cartelle cliniche dei singoli pazienti / referti ambulatoriali / esami strumentali di follow-up comprendevano: età, sesso, BMI, ASA score, Charlson Comorbidity Index score, comorbidità, terapie preoperatorie (corticosteroidica, immunosoppressiva, biologica e chemioradioterapia neoadiuvante), tecnica chirurgica, tipo di leak anastomotico e presentazione clinica della deiscenza, tipi di trattamento eseguiti, esami strumentali di follow-up sia endoscopici che radiologici.

Il follow-up per questo studio è stato chiuso il 31 luglio 2022 garantendo per ogni caso oggetto di studio un follow-up minimo di 9 mesi.

3.2 Metodologia chirurgica

L'intervento chirurgico di proctocolectomia totale con fase ricostruttiva mediante confezionamento di una pouch ileale e un'anastomosi pouch anale viene generalmente eseguito in paziente affetti da rettocolite ulcerosa dopo completo wash out della terapia medica (corticosteroidea, biologica o immunosoppressiva) ¹²⁷. A seconda delle condizioni cliniche del paziente, della terapia concomitante, della situazione anatomica, l'intervento viene eseguito in due o tre tempi, per via laparoscopica o con approccio open. Dopo legatura dei vasi, viene eseguita la proctocolectomia totale (nel caso di intervento in due tempi) o proctectomia (intervento in tre tempi) fino al piano degli elevatori previa identificazione, isolamento e risparmio dei nervi pelvici (nerve sparing technique) ¹²⁸. Nel nostro centro è stata sviluppata una tecnica che consente di eseguire la resezione del moncone rettale per mezzo di suturatrice meccanica TA30 riproducendo in laparoscopica le stesse modalità utilizzate nella tecnica open. Al tempo demolitivo segue la fase ricostruttiva che prevede il confezionamento di un serbatoio ileale definito appunto pouch ileale solitamente a forma di "J" che viene anastomizzato alla cuffia mediana sutura manuale o meccanica. Dopo aver eseguito un controllo dell'emostasi, si posizionano due drenaggi peri-anastomotici aspirativi di tipo Jackson-Pratt nello scavo pelvico destro e sinistro e un catetere tipo Foley trans-anale per detendere la pouch. Al termine si confeziona una loop ileostomy derivativa in fossa iliaca destra ¹²⁹.

L'intervento di resezione anteriore bassa o ultra-bassa di retto per tumori del retto, eseguito per via laparotomica o laparoscopica, prevede la legatura dei vasi mesenterici inferiori all'origine, la mobilizzazione del retto fino al di sotto della neoplasia, resezione del retto e Total Mesorectal Excision e ripristino della continuità intestinale mediante anastomosi colo-rettale. Nelle anastomosi colorettrali ultra basse o colo-anali e in pazienti con performance status ridotto o in finestra radio-chemio terapeutica si confeziona una loop-ileostomy di protezione.

La fistola anastomotica è stata definita come la presenza di un difetto che esita nella comunicazione tra il compartimento intra- ed extra-intestinale ⁸. Il sospetto di fistola è posto sulla comparsa di sintomi ed aumento degli indici di flogosi. La diagnosi certa è stata effettuata mediante esame endoscopico con valutazione delle dimensioni dell'orifizio, del tramite

fistoloso e della cavità eventualmente presente. La TC ha permesso di rilevare la localizzazione e la dimensione delle raccolte ascessuali, dell'orifizio e del tramite fistoloso.

La tipologia di trattamento è stata selezionata in base alle condizioni cliniche del paziente, le caratteristiche della fistola e alla presenza o meno di cavità ascessuale associata ¹²⁷.

- Trattamento conservativo: (Osservazione clinica/ laboratoristica/ radiologica/ endoscopica). Nel paziente asintomatico/paucisintomatico; in caso di difetto di esigue dimensioni senza raccolte ascessuali.
- Drenaggio TC-guidato: (Drenaggio percutaneo tipo pig-tail). Nel paziente paucisintomatico; con difetto di esigue dimensioni, ma con raccolta non trattabile con antibioticotерапия
- Trattamento endoscopico/mininvasivo:
 - Posizionamento di clip del tipo TTSC (Resolution clip: Boston Scientific, Marlborough, MA, USA): paziente paucisintomatico con difetto piccolo (< 1 cm) senza raccolta o raccolta già drenata.
 - Posizionamento di sistema di drenaggio evacuativo in aspirazione (Endosponge® B-Braun Medical, Germany) paziente paucisintomatico; con difetto di maggiori dimensioni (>1 cm/>1/3 circonferenza della sutura) con raccolta presacrale.
 - Sutura endoscopica con OverStitch endoscopic suturing system (Apollo Endosurgery, Austin, Texas): difetto di maggiori dimensioni con raccolta drenata.
- Reintervento chirurgico. Approccio addominale o trans-ale. Shock settico/emorragico (in regime di urgenza) o pz paucisintomatico refrattario a trattamento conservativo. Ampio difetto, quadro di peritonite/ non riparabile con altre strategie terapeutiche.

Nel nostro studio abbiamo arruolato i pazienti trattati mediante posizionamento di drenaggio evacuativo in aspirazione (Endosponge® B-Braun Medical, Germany) ed in particolare abbiamo osservato le differenze esistenti tra il gruppo di pazienti trattati primariamente con Endosponge e il gruppo in cui l'endosponge è stato applicato secondariamente a seguito di fallimento di altri tentativi di trattamento.

3.3 Outcome

L'outcome chirurgico è stato valutato sulla base della clinica, degli esami radiologici ed endoscopici. Entro novanta giorni dal trattamento tutti i pazienti arruolati sono stati sottoposti ad indagine radiologica /endoscopica di controllo e sono stati considerati:

- “ guariti “ pazienti in cui è stata documentata la risoluzione completa della fistola, anche in presenza della stomia di protezione ;
- “Non guariti” pazienti con stomia temporanea che al momento dell'indagine presentano ancora una deiscenza anastomotica (completa o residua), in cui non è ancora stato dichiarato il fallimento terapeutico ;
- “falliti” pazienti in cui si riscontra l'impossibilità di applicare un ulteriore tentativo di salvataggio dell'anastomosi che vengono candidati o sono stati già sottoposti ad un intervento chirurgico demolitivo di abbattimento dell'anastomosi e confezionamento di una stomia definitiva .

3.4 ANALISI STATISTICA

Le caratteristiche dei pazienti e le varie procedure applicate sono state descritte come numeri, utilizzando percentuali in caso di variabili nominali, media con deviazione standard o mediana e range interquartile in caso di variabili continue.

L'analisi statistica è stata condotta usando il software SPSS 28.0 per Windows. Il test Chi-quadro è stato utilizzato per confrontare le variabili categoriche. Un valore $p < 0.05$ è stato considerato statisticamente significativo. E' stata eseguita un'analisi multivariata delle variabili risultate statisticamente significative all'analisi univariata.

4. RISULTATI

4.1 Caratteristiche generali dei pazienti e della tecnica chirurgica

Le caratteristiche generali dei pazienti e della tecnica chirurgica dei due gruppi (1°Stage-Endosponge e 2°Stage-Endosponge) sono mostrate nella tabella 1.

Nessuna differenza statisticamente significativa è stata riscontrata tra i due gruppi in termini di: sesso, età, BMI, ASA score, CCI score e comorbidità (diabete e malattie cardiovascolari).

Nessuna differenza statisticamente significativa è stata evidenziata in termini di terapie croniche preoperatorie (terapia steroidea, farmaci biologici, immunosoppressori) nè di trattamenti chemio-radioterapici con finalità neoadiuvante.

Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative neanche per quanto riguarda l'approccio chirurgico (laparoscopico vs laparotomico), l'eventuale conversione laparotomica in caso di chirurgia laparoscopica ed il tipo di anastomosi eseguita nei pazienti dei due gruppi: IPAA è stata eseguita nel 44,5 % del gruppo 1°Stage-Endosponge e 62,5 % dei pazienti dei 2°Stage-Endosponge; l'anastomosi colo-rettale è stata eseguita in 33,3% dei pazienti nel gruppo 1°Stage-Endosponge e 25% dei pazienti del gruppo 2°Stage; l'anastomosi colo- anale è stata eseguita nel 22,2% e 12,5% dei pazienti di ciascun gruppo. L'anastomosi è stata confezionata con suturatrice meccanica nel 88,9% dei pazienti del gruppo 1°Stage-Endosponge e nel 87,5% dei pazienti del gruppo 2°Stage. L'ileostomia di protezione è stata confezionata nella quasi totalità dei casi (100% vs 93,8% dei due rispettivi gruppi).

Variabili	1°Stage-Endosponge (n=9)	2°Stage-Endosponge (n=16)	p
Sesso			1
Femmine, n (%)	2 (22.2)	3 (18.8)	
Maschi, n (%)	7 (77.8)	13 (81.3)	
Età in anni, media \pm STD	54 \pm 7	47 \pm 17	0.253
BMI in kg/m ² , media \pm STD	25.3 \pm 3.5	22.8 \pm 4	0.131
ASA			0.634
1, n (%)	0	1 (6.3)	
2, n (%)	8 (88.9)	12 (75)	
3, n (%)	1 (11.1)	3 (18.7)	
Charlson Comorbidity Index, mediana [IQR]	2 [1-3]	2 [0-2]	0.598
Diabete, n (%)	1 (11.1)	0	0.360
Malattia cardiovascolare, n (%)	1 (11.1)	1 (6.3)	1
Terapia steroidea, n (%)	4 (44.4)	8 (50)	1
Terapia con farmaci biologici, n (%)	2 (22.2)	6 (37.5)	0.661
Terapia con immunosoppressori, n (%)	1 (11.1)	1 (6.3)	1
Pregressa CHT-RT, n (%)	5 (55.6)	3 (18.8)	0.087
Tipo di anastomosi			0.664
Pouch ileo-anale, n (%)	4 (44.5)	10 (62.5)	
Anastomosi colo-rettale, n (%)	3 (33.3)	4 (25)	
Anastomosi colo-anale, n (%)	2 (22.2)	2 (12.5)	
Intervento laparoscopico, n (%)	5 (55.6)	3 (18.8)	0.087
Conversione laparotomica, n (%)	1 (20)*	0	0.360
Anastomosi meccanica, n (%)	8 (88.9)	14 (87.5)	1
Stomia di protezione, n (%)	9 (100)	15 (93.8)	1

Tabella 1: caratteristiche generali dei pazienti e della tecnica chirurgica

***percentuale calcolata sul numero degli interventi laparoscopici.**

4.2 Caratteristiche della deiscenza anastomotica

In merito alla localizzazione del leak anastomotico non sono emerse differenze statisticamente significative tra i due gruppi; si è notata una prevalenza della localizzazione posteriore del difetto (66,7 % nel gruppo dei 1°Stage-Endosponge e 68,8 % del gruppo dei 2° Stage). Abbiamo inoltre analizzato le caratteristiche dell'ascesso e del tramite fistoloso secondari alla deiscenza e non sono emerse differenze statisticamente significative tra i due gruppi. Il 77.8% ed il 50% dei pazienti dei due rispettivi gruppi (First e Second Stage-Endosponge) erano portatori di ileostomia derivativa al momento della diagnosi della deiscenza anastomotica e non sono emerse inoltre differenze statisticamente significative tra i due gruppi riguardo alla giornata post-operatoria di insorgenza della complicanza (14 [10-413] vs 38 [11-362], p = 0.821).

Variabile	1°Stage-Endosponge (n=9)	2°Stage-Endosponge (n=16)	P
Tipo di leak			0.544
Posteriore, n (%)	6 (66.7)	11 (68.8)	
Postero-laterale, n (%)	1 (11.1)	1 (6.3)	
Anteriore, n (%)	1 (11.1)	2 (12.5)	
Antero-laterale, n (%)	0	2 (12.5)	
Altro, n (%)	1 (11.1)	0	
Orifizio della deiscenza > 1 cm, n (%)	6 (66.7)	8 (50)	0.677
Tramite della deiscenza > 3 cm, n (%)	4 (44.4)	8 (50)	1
Ascesso > 3 cm, n (%)	5 (55.6)	13 (81.3)	0.205
Stomia alla complicanza, n (%)	7 (77.8)	8 (50)	0.229
Intervallo intervento-complicanza in giorni, mediana [IQR]	14 [10-413]	38 [11-362]	0.821

Tabella 2: Caratteristiche della deiscenza anastomotica.

4.3 Analisi dei trattamenti associati

I trattamenti della deiscenza anastomotica eseguiti nella nostra casistica sono descritti nella tabella 3 e 4. Abbiamo suddiviso i trattamenti eseguiti prima del posizionamento dell'Endosponge® (gruppo 2°Stage-Endosponge) da quelli eseguiti solo successivamente (entrambi i gruppi).

Tra i trattamenti eseguiti prima del posizionamento dell'Endosponge® si può notare la prevalenza del drenaggio Tc-guidato (62.5%) seguito dal confezionamento di ileostomia derivativa (43.8%) nei pazienti che non la presentavano all'insorgenza della complicanza. Tra i trattamenti eseguiti dopo il posizionamento dell'Endosponge® non sono emerse differenze statisticamente significative tra i due gruppi.

Trattamento pre-Endosponge	1°Stage-Endosponge	2°Stage-Endosponge	p
Drenaggio TC-guidato, n (%)	-	10 (62.5)	n.c.
Confezionamento di stomia, n (%)	-	7 (43.8)	n.c.
Relaparotomia di toilette, n (%)	-	1 (6.3)	n.c.
Rifacimento anastomosi, n (%)	-	3 (18.8)	n.c.
Gracileplastica, n (%)	-	1 (6.3)	n.c.
Sutura chirurgica, n (%)	-	3 (18.8)	n.c.
Clipping endoscopico, n (%)	-	3 (18.8)	n.c.
Sutura endoscopica, n (%)	-	1 (6.3)	n.c.

Tabella 3: Trattamenti pre-Endosponge®.

Trattamento post-Endosponge	1°Stage-Endosponge	2°Stage-Endosponge	P
Drenaggio TC-guidato	1 (11.1)	0	0.360
Rifacimento anastomosi, n (%)	1 (11.1)	0	0.360
Relaparotomia di toilette, n (%)	1 (11.1)	1 (6.3)	1
Sutura chirurgica, n (%)	0	5 (31.3)	0.123
Confezionamento di flap, n (%)	0	2 (12.5)	

Tabella 4: Trattamenti post-Endosponge®.

4.4 Caratteristiche ed outcomes del trattamento con Endosponge®

Le caratteristiche del trattamento con Endosponge® ed i suoi outcomes sono mostrati nella tabella 5.

Dalla nostra casistica è emerso che sottoporre i pazienti con deiscenza anastomotica a posizionamento endoscopico di Endosponge® come prima linea di trattamento, porta ad un maggior tasso di guarigione, rispetto al suo utilizzo dopo l'esecuzione di altri trattamenti (88.9 % vs 37.6 % nei gruppi 1°Stage-Endosponge e 2°Stage-Endosponge rispettivamente, $p = 0.033$). Questo dato è stato confermato anche all'analisi uni e multivariata (Tabella 6).

Proseguendo l'analisi statistica abbiamo inoltre riscontrato che l'intervallo tra la diagnosi della deiscenza anastomotica e l'inizio del trattamento mediante posizionamento di Endosponge® è stato di 7 giorni [1-60] nel gruppo 1°Stage-Endosponge e di 76 giorni [6-780] nel gruppo 2° Stage-Endosponge, avvicinandosi alla significatività statistica ($p = 0.058$); Tale dato conferma che il posizionamento precoce dell'Endosponge® conduce più frequentemente alla guarigione della deiscenza, come emerge peraltro dall'analisi univariata ($p = 0.013$) (Tabella 6).

Caratteristiche trattamento	1°Stage-Endosponge	2°Stage-Endosponge	P
Intervallo complicità-trattamento con endo-sponge in giorni, mediana [IQR]	7 [1-60]	76 [6-780]	0.058
Numero di sedute di trattamento, mediana [IQR]	4 [2-7]	4 [2-8]	0.931
Giorni di trattamento, mediana [IQR]	15 [7-21]	11 [7-26]	0.821
Guarigione della deiscenza, n (%)	8 (88.9)	6 (37.6)	0.033

Tabella 5: Caratteristiche del trattamento con Endosponge®.

Variabile	Analisi univariata			Analisi multivariata	
	Guariti (n=14)	Non guariti (n=11)	P	OR [95% CI]	P
Sesso			0.341		
Femmine, n (%)	4 (28.6)	1 (9.1)			
Maschi, n (%)	10 (71.4)	10 (90.9)			
Età in anni, media ± STD	54 ± 10	45 ± 19	0.153		
BMI in kg/m ² , media ± STD	23.9 ± 4.3	23.5 ± 3.6	0.774		
ASA			0.393		
1, n (%)	0	1 (9.1)			
2, n (%)	11 (78.6)	9 (81.8)			
3, n (%)	3 (21.4)	1 (9.1)			
Charlson Comorbidity Index, mediana [IQR]	2 [1-3]	2 [0-2]	0.257		
Diabete, n (%)	1 (7.1)	0	1		
Malattia cardiovascolare, n (%)	2 (14.3)	0	0.487		
Terapia steroidea, n (%)	6 (42.9)	6 (54.5)	0.561		
Terapia con farmaci biologici, n (%)	4 (28.6)	4 (36.4)	1		
Terapia con immunosoppressori, n (%)	1 (7.1)	1 (9.1)	1		
Pregressa CHT-RT, n (%)	5 (35.7)	3 (27.3)	1		
Tipo di anastomosi			0.672		
Pouch ileo-anale, n (%)	7 (50)	7 (63.6)			
Anastomosi colo-rettale, n (%)	4 (28.6)	3 (27.3)			
Anastomosi colo-anale, n (%)	3 (21.4)	1 (9.1)			
Intervento laparoscopico, n (%)	5 (35.7)	3 (27.3)	1		
Conversione laparotomica, n (%)	0	1 (33.3)*	0.440		
Anastomosi meccanica, n (%)	13 (92.9)	9 (81.8)	0.565		

Stomia di protezione, n (%)	13 (92.9)	11 (100)	1		
Tipo di leak			0.822		
Posteriore, n (%)	10 (71.4)	7 (63.6)			
Postero-laterale, n (%)	1 (7.1)	1 (9.1)			
Anteriore, n (%)	1 (7.1)	2 (18.2)			
Antero-laterale, n (%)	1 (7.1)	1 (9.1)			
Altro, n (%)	1 (7.1)	0			
Orifizio della deiscenza > 1 cm, n (%)	9 (64.3)	5 (45.5)	0.435		
Tramite della deiscenza > 3 cm, n (%)	7 (50)	5 (45.5)	0.821		
Ascesso > 3 cm, n (%)	10 (71.4)	8 (72.7)	1		
Stomia alla complicanza, n (%)	10 (71.4)	5 (45.5)	0.241		
Intervallo intervento-complicanza in giorni, mediana [IQR]	14 [10-374]	40 [13-634]	0.443		
Tipo di trattamento			0.033		
1°Stage-Endo-sponge, n (%)	8 (57.1)	1 (9.1)		13.33 [1.32-134.62]	0.028
2°Stage-Endo-sponge, n (%)	6 (42.9)	10 (90.9)			
Intervallo complicanza-trattamento con Endosponge® in giorni, mediana [IQR]	6 [1-72]	158 [46-841]	0.013	1 [0.99-1.01]	0.633
Numero di sedute di trattamento, mediana [IQR]	4 [3-8]	4 [2-5]	0.488		
Giorni di trattamento, mediana [IQR]	13 [9-26]	11 [4-15]	0.249		
Trattamento post-endosponge, n (%)	3 (21.4)	3 (27.3)	1		

Tabella 6: Analisi univariata e multivariata.

**percentuale calcolata sul numero degli interventi laparoscopici*

5. DISCUSSIONE

La fistola anastomotica costituisce una delle complicanze di maggior rilevanza della chirurgia colo-rettale determinando un aumento del tasso di morbidità e di mortalità associato all'intervento, una prolungata ospedalizzazione e la modifica dell'outcome terapeutico. Le procedure chirurgiche che più frequentemente si associano a tale complicanza sono le anastomosi colo-rettale basse e ultra basse, le anastomosi colo-anali e le anastomosi ileo-pouch-ale dopo proctocolectomia totale ^{2,3}.

La presentazione clinica della fistola anastomotica è variegata e tuttora non è presente un trattamento standardizzato per le tale complicanza. Il trattamento chirurgico risolutivo della fistola prevede interventi altamente demolitive che nella maggioranza dei casi esitano nel confezionamento di stomie definitive ; in assenza di soluzioni alternativa in passato si ricorreva di necessità al re-intervento chirurgico che ovviamente si tramutava in un aumento dei rischi di complicanze, mortalità e ospedalizzazione e ad oggi viene riservato ai pazienti più critici. Più di recente si è sviluppato notevole interesse nelle procedure endoscopiche che, a seconda della sede e delle caratteristiche della fistola e in condizioni di stabilità clinica del paziente, rappresentano delle alternative valide e possono portare ad un successo terapeutico garantendo la minore invasività possibile ⁷⁵.

Nel 2008 Weidenhagen et al descrissero per la prima l'approccio endoscopico mediante l'utilizzo di Endosponge® nel trattamento delle fistole anastomotiche in chirurgia coloretale dimostrandone gli ottimi risultati in termini di guarigione a fronte dell'aumento dei giorni di ospedalizzazione sostenuti dalla necessità delle numerose sostituzioni del device in regime di ricovero ⁹⁹.

Nel 2014 Gardenbroek et al pubblicarono uno studio coinvolgente 15 pazienti con fistole dell'anastomosi ileo-pouch anale sottoposti a trattamento con Endosponge® per un numero limitato di cambi del device fino ad ottenere una cavità sufficientemente detersa da permettere una chiusura chirurgica del difetto ¹¹⁶ ottenendo una percentuale di guarigione del 100%.

Nel 2018 proprio nel nostro centro Rottoli et al. pubblicarono uno studio pilota condotto su 8 pazienti con fistola dell'anastomosi pouch anale in cui si è dimostrata la risoluzione completa della fistola mediante trattamento con endosponge come unica soluzione e senza necessità di dover ricorrere ad ulteriori trattamenti per ottenere la guarigione ¹³¹

In tutte le casistiche presenti in letteratura sembrerebbe che la tempestività di azione nei trattamenti endoscopici minivansivi sia fondamentale in quanto, eseguire un trattamento su un tessuto ancora vitale garantisce un miglior successo in termini di guarigione della deiscenza ed evita l'insorgenza di un sinus cronico .

a)

b)

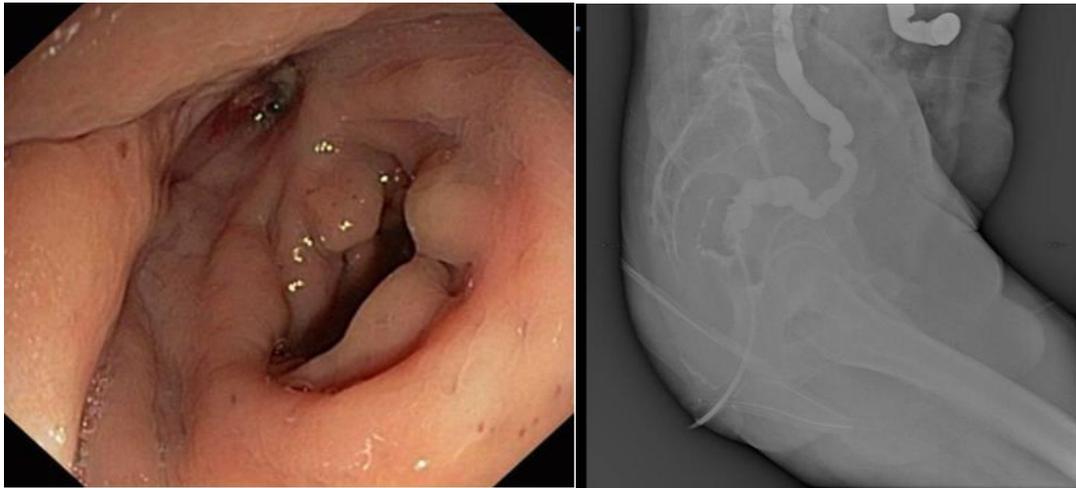


Figura 6: Sinus cronico in anastomosi colo-rettale bassa in paziente asintomatico. a) visione endoscopica di sinus cronico; b) esame radiologico di sinus cronico.

Dal novembre 2019 al novembre 2022 abbiamo selezionato e inserito nel nostro studio un totale di 25 pazienti che presentavano i principali criteri di selezione ossia una fistola dell'anastomosi colo-rettale/colo-aneale o pouch-aneale trattata mediante endosponge. Abbiamo suddiviso i pazienti in due gruppi: il primo gruppo, definito 1° stage endosponge, è stato costituito da 9 pazienti in cui l'endosponge è stato applicato subito dopo la diagnosi di fistola ed è stato l'unico trattamento condotto ; nel secondo gruppo, definito 2° stage endosponge, sono stati raggruppati 16 pazienti in cui il trattamento mediante endosponge è stato secondario e consequenziale al fallimento di ulteriori trattamenti quindi come meccanismo di "salvataggio". L'outcome terapeutico di entrambi i gruppi è stato valutato a 90 giorni dal trattamento sulla base della clinica, degli esami radiologici (clisma opaco semplice e/o clisma tc) e strumentali (endoscopia); è stata definita "guarigione" la risoluzione completa della fistola o la progressiva riduzione delle dimensioni della cavità residua tale da non necessitare ulteriori procedure ma solo follow-up endoscopico periodico e da non precludere la chiusura della stomia .

I pazienti non guariti sono stati considerati quelli in cui persiste la fistola ma per cui è possibile tentare ulteriori trattamenti diversi da endosponge mentre si è dichiarato il fallimento in cui casi in cui non è possibile applicare ulteriori tentativi di salvataggio per cui si è ricorso / si è in attesa di chirurgia demolitiva.

L'obiettivo finale del nostro studio è stato dimostrare l'efficacia assoluta del trattamento mediante endosponge e confrontare i risultati ottenuti tra la popolazione trattata precocemente e unicamente con endosponge con quella in cui l'endosponge è stato applicato come terapia di salvataggio.

In accordo con quanto descritto in letteratura , dall'analisi retrospettiva dei dati raccolti , è emerso che eseguire una diagnosi tempestiva di deiscenza anastomotica e trattare tale complicanza mediante posizionamento endoscopico di Endosponge® come prima linea di trattamento porta ad un maggior tasso di guarigione rispetto al suo utilizzo dopo l'esecuzione di altri trattamenti ($p = 0.033$).

La nostra analisi ha evidenziato che l'Endosponge® utilizzato precocemente e come unica linea di trattamento conduce ad un più alto tasso di guarigione indipendentemente dalle altre caratteristiche del campione su cui viene applicato (demografiche, pregressi trattamenti, intraoperatorie, tecnica chirurgica, ecc...); nessuna altra variabile analizzata impatta infatti in maniera indipendente sulla guarigione ad eccezione della tempestività dell'applicazione del device e del suo utilizzo come unica strategia di trattamento.

La presentazione clinica delle fistole anastomotiche basse essendo piuttosto variegata ed eterogenea conduce spesso ad una diagnosi tardiva della complicanza quando si è ormai in presenza di raccolte pelviche, distacchi più ampi o tessuti più flogosati e infiammati. Questi fattori ovviamente riducono le probabilità di ottenere una guarigione completa mediante trattamenti conservativi e mininvasivi. Abbiamo tuttavia osservato nella nostra casistica che , a prescindere dal braccio dello studio in osservazione, il 56 % del campione trattato mediante utilizzo dell'Endosponge® ottiene una guarigione completa confermando la validità e l'efficacia del trattamento in senso assoluto .

Il trattamento delle fistole anastomotiche basse è ancora un argomento complesso e dibattuto ; non esistono ancora ad oggi purtroppo protocolli di trattamento standardizzati e validati

sebbene sia stata riconosciuta e dimostrata la validità e l'efficacia di alcuni trattamenti come appunto l'Endosponge .

Anche il nostro studio presenta ovviamente dei limiti evidenti rappresentati principalmente dalla disomogeneità della popolazione esaminata , dal numero esiguo del campione oggetto di studio e dalla retrospettività dell'analisi eseguita .

a)

b)

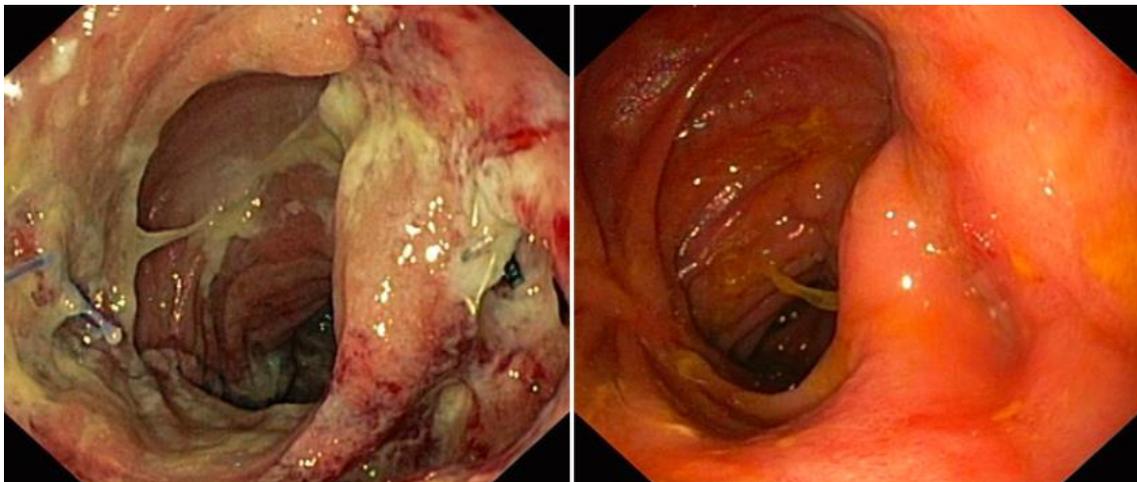
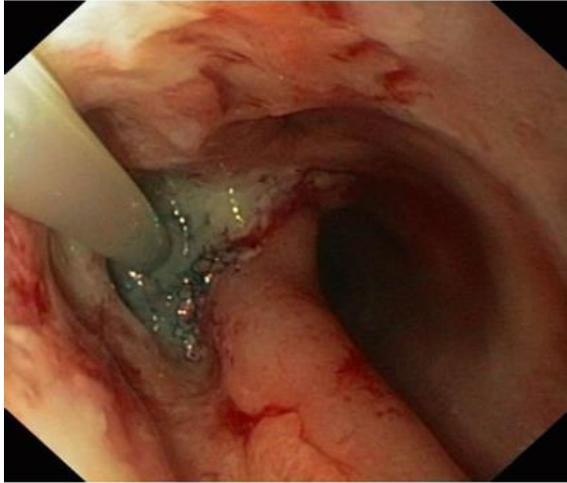


Figura 8: Endosponge® su fistola anastomosi colo-rettale. a) Ampia deiscenza posteriore; b) guarigione della fistola.

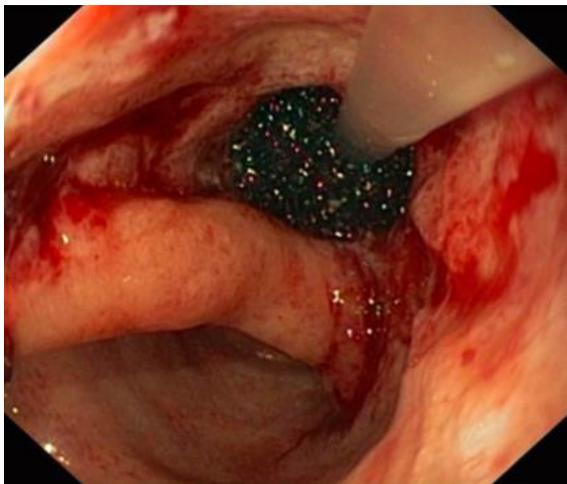
a)



b)



c)



d)

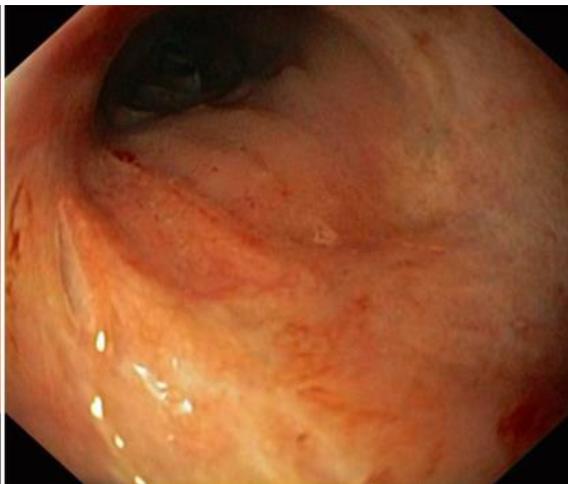


Figura 7: Trattamento con Endosponge® in fistola dell'anastomosi ileo-pouch anale: a) primo trattamento; b) cavità presacrale alla rimozione dell'Endosponge®; c) successivi trattamenti; d) guarigione.

6. CONCLUSIONI

I trattamenti endoscopici mininvasivi ricoprono un ruolo sempre più centrale nel panorama del trattamento delle fistole anastomotiche basse in quanto permettono un trattamento “tailored” ovvero adattato alla condizione clinica di ogni singolo paziente e alle caratteristiche del difetto anastomotico .

Obiettivo comune è affinare tecniche di trattamento conservativo e protocolli standardizzati al fine di evitare di ricorrere a soluzioni chirurgiche che esiterebbero in interventi altamente demolitivi e di notevole impatto fisico ed emotivo sul paziente .

Prerequisito fondamentale per garantire una risoluzione conservativa è che la diagnosi sia tempestiva e il trattamento individuato venga precocemente applicato in modo da non dover ricorrere ad ulteriori rescue therapies che diminuiscono la probabilità di successo.

Nel nostro studio abbiamo evidenziato che l’Endosponge[®] è una modalità di trattamento conservativo valida , sicura ed efficace con cui è possibile ottenere un alto tasso di guarigione completa e degli ottimi outcomes funzionali.

Abbiamo inoltre documentato che l’utilizzo primario e unico del sistema Endosponge[®] come trattamento della deiscenza anastomotica porta più frequentemente al raggiungimento della guarigione .

In accordo coi dati esistenti in letteratura e basandoci sui risultati ottenuti dal nostro studio, riteniamo che il trattamento di scelta della fistola anastomotica bassa in chirurgia coloretale dovrebbe essere in prima istanza il posizionamento endoscopico dell’Endosponge[®].

Tale risultato dovrà essere ovviamente confermato da studi futuri basati su casistiche più ampie ed omogenee nonché sostenute da protocolli di trattamento uniformati e standardizzati.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Sciuto A, Merola G, De Palma GD, Sodo M, Pirozzi F, Bracale UM, Bracale U. Predictive factors for anastomotic leakage after laparoscopic colorectal surgery. *World J Gastroenterol* 2018; 24(21): 2247-2260.
2. Harris LJ, Phillips BR, Maxwell PJ, Isenberg GA, Goldstein SD. Outcomes of low anterior resection anastomotic leak after preoperative chemoradiation therapy for rectal cancer. *Am Surg* 2010;76:747-51.
3. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2017, 649–670.
4. Panda S, Connolly MP, Ramirez MG, Beltran de Heredia J. Costs Analysis of Fibrin Sealant for Prevention of Anastomotic Leakage in Lower Colorectal Surgery. *Risk Management and Healthcare policy* 2020;13 5–11.
5. Kjaer MD, Kjeldsen J, Qvist N. Poor outcomes of complicated Pouch-related fistulas after ileal Pouch-anal anastomosis surgery *Scandinavian Journal of Surgery* 2016, Vol. 105(3) 163–167.
6. 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; 88: 1157 – 1168.
7. McDermott FD, Heeney A, Kelly M et al. Systematic review of preoperative, intraoperative and postoperative risk factors for colorectal anastomotic leaks. *BJS* 2015; 102: 462–479.
8. Rahbari NN, Weitz J, Hohenberger W et al. 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: 339– 51.
9. Sparreboom CL, van Groningen JT, Lingsma HF, et al. Different Risk Factors for Early and Late Colorectal Anastomotic Leakage in a Nationwide Audit. *Dis ColonRectum* 2018;61:1258-66.
10. denDulkM, NoterSL, HendriksER, BrouwersMA, van der Vlies CH, Oostenbroek RJ et al. Improved diagnosis and treatment of anastomotic leakage after colorectal surgery. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35: 420–426.
11. Carmichael JC, Keller DS, Baldini G, Bordeianou L, Weiss E, Lee L, Boutros M, McClane J, Feldman LS, Steele SR. Clinical Practice Guidelines for Enhanced Recovery After Colon and Rectal Surgery From the American Society of Colon and Rectal Surgeons and Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons. *Dis Colon Rectum* 2017; 60: 761-784
12. Meyer J, Naiken S, Christou N, Liot E, et al. Reducing anastomotic leak in colorectal surgery: The old dogmas and the new challenges. *World J Gastroenterol* 2019 September 14; 25(34): 5017-5025.

13. Angriman I, Scarpa M, Castagliuolo I. Relationship between pouch microbiota and pouchitis following restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2014 August 7; 20(29): 9665-9674.
14. Chewning JH, Weaver CT. Development and Survival of Th17 Cells within the Intestines: The Influence of Microbiome and Diet-Derived Signals. *J Immunol* 2014; 193:4769-4777.
15. Gaines S, van Praagh JB, Williamson AJ, et al. Western Diet Promotes Intestinal Colonization by Collagenolytic Microbes and Promotes Tumor Formation After Colorectal Surgery. *Gastroenterology* 2020;158:958–970.
16. Damhuis RA, Wereldsma JC, Wiggers T. The influence of age on resection rates and postoperative mortality in 6457 patients with colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 1996; 11: 45–48.
17. Edna TH, Bjerkeset T. Colorectal cancer in patients over 80 years of age. *Hepatogastroenterology* 1998; 45: 2142 – 2145.
18. Bakker IS, Grossmann I, Henneman D, Havenga K, Wiggers T. Risk factors for anastomotic leakage and leak-related mortality after colonic cancer surgery in a nationwide audit. *Br J Surg* 2014; 101: 424 – 432.
19. KimMJ,ShinR,OhHK,ParkJW,JeongSY,ParkJG. The impact of heavy smoking on anastomotic leakage and stricture after low anterior resection in rectal cancer patients. *World J Surg* 2011; 35: 2806–2810.
20. ParkJS, Choi GS, Kim SH, Kim HR, Kim NK, Lee KY et al. Multicenter analysis of risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic rectal cancer excision: the Korean laparoscopic colorectal surgery study group. *Ann Surg* 2013; 257: 665–671.
21. Warschkow R, Steffen T, Thierbach J, Bruckner T, Lange J, Tarantino I. Risk factors for anastomotic leakage after rectal cancer resection and reconstruction with colectostomy. A retrospective study with bootstrap analysis. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 2772 – 2782.
19. TrenchevaK,MorrisseyKP,WellsM,MancusoCA,Lee SW, Sonoda T et al. Identifying important predictors for anastomotic leak after colon and rectal resection: prospective study on 616 patients. *Ann Surg* 2013; 257: 108 – 113.
20. Wang L, Gu J. Risk factors for symptomatic anastomotic leakage after low anterior resection for rectal cancer with 30 Gy/10 f/2 w preoperative radiotherapy. *World J Surg* 2010; 34: 1080–1085.
21. Nisar PJ, Lavery IC, Kiran RP. Influence of neoadjuvant radiotherapy on anastomotic leak after restorative resection for rectal cancer. *J Gastrointest Surg* 2012; 16: 1750 – 1757.
22. Eriksen MT, Wibe A, Norstein J, Haffner J, Wiig JN; Norwegian Rectal Cancer Group. Anastomotic leakage following routine mesorectal excision for rectal cancer in a national cohort of patients. *Colorectal Dis* 2005; 7: 51–57.

23. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet* 2009; 373: 811–820.
24. Marijnen CA, Kapiteijn E, van deVelde CJ, Martijn H, Steup WH, Wiggers T et al.; Cooperative Investigators of the Dutch Colorectal Cancer Group. Acute side effects and complications after short-term preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision in primary rectal cancer: report of a multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 2002; 20: 817–825.
25. Chang JS, Keum KC, Kim NK, Baik SH, Min BS, Huh H et al. Preoperative chemoradiotherapy effects on anastomotic leakage after rectal cancer resection: a propensity score matching analysis. *Ann Surg* 2014; 259: 516 – 521.
26. Kingham TP, Pachter HL. Colonic anastomotic leak: risk factors, diagnosis, and treatment. *J Am Coll Surg* 2009; 208: 269 – 278.
27. Zeeh J, Inglin R, Baumann G, Dirsch O, Riley NE, Gerken G et al. Mycophenolate mofetil impairs healing of left-sided colon anastomoses. *Transplantation* 2001; 71: 1429 – 1435.
28. Petri JB, Schurk S, Gebauer S, Haustein UF. Cyclosporine A delays wound healing and apoptosis and suppresses activin beta-A expression in rats. *Eur J Dermatol* 1998; 8: 104 – 113.
29. Schäffer MR, Fuchs N, Proksch B, Bongartz M, Beiter T, Becker HD. Tacrolimus impairs wound healing: a possible role of decreased nitric oxide synthesis. *Transplantation* 1998; 65: 813 – 818.
30. van der Vliet JA, Willems MC, de Man BM, Lomme RM, Hendriks T. Everolimus interferes with healing of experimental intestinal anastomoses. *Transplantation* 2006; 82: 1477 – 1483.
31. Veyrie N, Ata T, Muscari F, Couchard AC, Msika S, Hay JM et al. Anastomotic leakage after elective right versus left colectomy for cancer: prevalence and independent risk factors. *J Am Coll Surg* 2007; 205: 785 – 793.
32. Vargas MG, Sardaneta MLM, Reyes DP and Justo-Janeiro JM. Intestinal Anastomosis. *Clin Surg*. 2018; 3: 1854.
33. Scarborough JE, Mantyh CR, Sun Z, Migaly J. Combined mechanical and oral antibiotic bowel preparation reduces incisional surgical site infection and anastomotic leak rates after elective colorectal resection: an analysis of colectomy- targeted ACS NSQIP. *Ann Surg* 2015; 262: 331–7.
34. Foppa C, Chien Ng S, Montorsi M, Spinelli A. Anastomotic leak in colorectal cancer patients: New insights and perspectives, *European Journal of Surgical Oncology*, 2020 P943-954.
35. Makar KW, Poole EM, Resler AJ, Seufert B, Curtin K, Kleinstein SE, et al. COX-1 (PTGS1) and COX-2 (PTGS2) polymorphisms, NSAID interactions, and risk of colon and rectal cancers in two independent populations. *Cancer Causes Control* 2013;24:2059e75.

36. Veriter S, Gianello P, Igarashi Y, Beaurin G, Ghyselinck A, Aouassar N, et al. Improvement of subcutaneous bioartificial pancreas vascularization and function by coencapsulation of pigs islets and mesenchymal stem cells in primates. *Cell Transplant* 2014;23:1349e64.
37. Schubert T, Poilvache H, Galli C, Gianello P, Dufrane D. Galactosyl-knock-out engineered pig as a xenogenic donor source of adipose MSCs for bone regeneration. *Biomaterials* 2013;34:3279e89.
38. Wu Y, Zhou BP. Inflammation: a driving force speeds cancer metastasis. *Cell Cycle* 2009;8:3267e73.
39. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer related inflammation. *Nature* 2008;454:436e44.
40. Jalanka-Tuovinen J, Salonen A, Nikkila J, Immonen O, Kekkonen R, Lahti L, et al. Intestinal microbiota in healthy adults: temporal analysis reveals individual and common core and relation to intestinal symptoms. *PLoS One*. 2011;6(7):e23035.
41. Lauka L, Reitano E, Carra MC, Gaiani F, et al. Role of the intestinal microbiome in colorectal cancer surgery outcomes. *World Journal of Surgical Oncology* (2019) 17:204.
42. Richard ML, Liguori G, Lamas B, Brandi G, da Costa G, Hoffmann TW, Di Simone MP, Calabrese C, Poggioli G, et al. Mucosa-associated microbiota dysbiosis in colitis associated cancer. *Gut microbes* 2018, VOL. 9, NO. 2, 131–142
43. Columpsi P, Sacchi P, Zuccaro V, Cima S, Sarda C, Mariani M, et al. Beyond the gut bacterial microbiota: the gut virome. *J Med Virol* 2016;88:1467e72.
44. Foca A, Liberto MC, Quirino A, Marascio N, Zicca E, Pavia G. Gut inflammation and immunity: what is the role of the human gut virome? *Mediat Inflamm* 2015;2015:326032.
45. Chen C. The art of bowel anastomosis *Scandinavian Journal of Surgery* 101: 238–240, 2012.
46. Slieker JC, Daams F, Mulder IM, et al. Systematic Review of the Technique of Colorectal Anastomosis. *JAMA Surg.* 2013;148(2):190-201.
47. Ho YH, Ashour MAT. Techniques for colorectal anastomosis. *World J Gastroenterol* 2010 April 7; 16(13): 1610-162.
48. Øresland T, Bemelman WA, Sampietro GM, Spinelli A, et al. European evidence based consensus on surgery for ulcerative colitis. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2015, 4–25.
49. Kuhry E, Schwenk WF, Gaupset R, Romild U, Bonjer HJ. Long-term results of laparoscopic colorectal cancer resection. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (2)CD003432.
50. Jayne DG, Thorpe HC, Copeland J, Quirke P, Brown JM, Guillou PJ. Five-year follow-up of the Medical Research Council CLASICC trial of laparoscopically assisted versus open surgery for colorectal cancer. *Br J Surg* 2010; 97: 1638 – 1645.

51. van der Pas MH, Haglind E, Cuesta MA, Fürst A, Lacy AM, Hop WC et al.; COLOrectal cancer Laparoscopic or Open Resection II (COLOR II) Study Group. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer (COLOR II): short-term outcomes of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 210 – 218.
52. Kang SB, Park JW, Jeong SY, Nam BH, Choi HS, Kim DW et al. Open versus laparoscopic surgery for mid or low rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): short-term outcomes of an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 637 – 645.
53. Ito M, Sugito M, Kobayashi A, Nishizawa Y, Tsunoda Y, Saito N. Relationship between multiple numbers of stapler rings during rectal division and anastomotic leakage after laparoscopic rectal resection. *Int J Colorectal Dis* 2008; 23: 703 – 707.
54. Kawada K, Hasegawa S, Hida K, Hirai K, Okoshi K, Nomura A, Kawamura J, Nagayama S, Sakai Y. Risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic low anterior resection with DST anastomosis. *Surg Endosc* 2014; 28: 2988-2995.
55. Majbar AM, Abid M, Alaoui M, Sabbah F, Raiss M, Ahallat M, Hrorra A. Impact of Conversion to Open Surgery on Early Postoperative Morbidity After Laparoscopic Resection for Rectal Adenocarcinoma: A Retrospective Study. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2016; 26: 697-701.
56. Pugliese R, Di Lernia S, Sansonna F, Scandroglio I, Maggioni D, Ferrari GC, Costanzi A, Magistro C, De Carli S. Results of laparoscopic anterior resection for rectal adenocarcinoma: retrospective analysis of 157 cases. *Am J Surg* 2008; 195: 233-238.
57. Hamabe A, Ito M, Nishigori H, Nishizawa Y, Sasaki T. Preventive effect of diverting stoma on anastomotic leakage after laparoscopic low anterior resection with double stapling technique reconstruction applied based on risk stratification. *Asian J Endosc Surg* 2017; Epub ahead of print.
58. Mirnezami A, Mirnezami R, Chandrakumaran K, et al. Increased Local Recurrence and Reduced Survival From Colorectal Cancer Following Anastomotic Leak *Ann Surg* 2011;253:890–899.
59. Goto S, Hasegawa S, Hida K, et al. Multicenter analysis of impact of anastomotic leakage on long-term oncologic outcomes after curative resection of colon cancer. *Surgery Volume* 162, Number 2 2017; 317-324.
60. Ramphal W, Boeding JRE, Gobardhan PD, et al. Oncologic outcome and recurrence rate following anastomotic leakage after curative resection for colorectal cancer. *Surgical Oncology* 27 (2018) 730-736.
61. Koedam TWA, Bootsma BT, Deijen CL, van de Brug T, et al. Oncological Outcomes After Anastomotic Leakage After Surgery for Colon or Rectal Cancer. *Annals of Surgery Volume* 20, Number 20, 2020; 1-8.
62. Wang S, Liu J, Wang S, Zhao H, Ge S, Wang W. Adverse Effects of Anastomotic Leakage on Local Recurrence and Survival After Curative Anterior Resection for Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *World J Surg* (2017) 41:277–284.

63. Pellino G, Keller DS, Sampietro GM, et al. Inflammatory bowel disease position statement of the Italian Society of Colorectal Surgery (SICCR): ulcerative colitis. *Tech Coloproctol.* 2020;24(5):397-419. doi:10.1007/s10151-020-02175-z.
64. Reber JD, Barlow JM, Lightner AL, et al. J Pouch: Imaging Findings, Surgical Variations, Natural History, and Common Complications. *RadioGraphics* 2018; 38:1073–1088.
65. Bruce J, Krukowski ZH, Al-Khairi G, Russell EM, Park KG. Systematic review of the definition and measurement of anastomotic leak after gastrointestinal surgery. *Br J Surg* 2001; 88: 1157 – 1168.
66. Carmichael JC, Keller DS, Baldini G, Bordeianou L, Weiss E, Lee L, Boutros M, McClane J, Feldman LS, Steele SR. Clinical Practice Guidelines for Enhanced Recovery After Colon and Rectal Surgery From the American Society of Colon and Rectal Surgeons and Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons. *Dis Colon Rectum* 2017; 60: 761-784.
67. International Surgical Outcomes Study (ISOS) group. Prospective observational cohort study on grading the severity of postoperative complications in global surgery research. *Br J Surg.* 2019;106(2):e73-e80.
68. Rottoli M, Casadei B, Vallicelli C, et al. Morbidity associated with closure of ileostomy after a three-stage ileal pouch-anal anastomosis. *Updates Surg.* 2019;71(3):533-537.
69. Kawada K, Hasegawa S, Wada T, Takahashi R, Hisamori S, Hida K, Sakai Y. Evaluation of intestinal perfusion by ICG uorescence imaging in laparoscopic colorectal surgery with DST anastomosis. *Surg Endosc* 2017; 31: 1061-1069.
70. Ito T, Obama K, Sato T, Matsuo K, Inoue H, Kubota K, Tamaki N, Kami K, Yoshimura N, Shono T, Yamamoto E, Morimoto T. Usefulness of transanal tube placement for prevention of anastomotic leakage following laparoscopic low anterior resection. *Asian J Endosc Surg* 2017; 10: 17-22.
71. Gaines S, van Praagh JB, Williamson AJ, et al. Western Diet Promotes Intestinal Colonization by Collagenolytic Microbes and Promotes Tumor Formation After Colorectal Surgery. *Gastroenterology* 2020;158:958–970.
72. 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;92:1137-42.
73. Khan AA, Wheeler JM, Cunningham C, George B, Kettlewell M, Mortensen NJ. The management and outcome of anastomotic leaks in colorectal surgery. *Colorectal Dis* 2007;10:587-92.
74. Mala T, Nesbakken A. Morbidity related to the use of a protective stoma in anterior resection for rectal cancer. *Colorectal Dis* 2008;10:785-8.
75. Chopra SS, Mrak K, Hünerbein M. The effect of endoscopic treatment on healing of anastomotic leaks after anterior resection of rectal cancer. *Surgery.* 2009 Feb;145(2):182-8.
76. Harisinghani MG, Gervais DA, Maher MM, et al. Transgluteal approach for percutaneous drainage of deep pelvic abscesses: 154 cases. *Radiology* 2003;228:701—5.

77. Robert B, Chivot C, Rebibo L, et al. Percutaneous transluteal drainage of pelvic abscesses in interventional radiology: A safe alternative to surgery. *Journal of Visceral Surgery* (2016) 153, 3—7.
78. Arezzo, A., Bini, R., Lo Secco, G. et al. The role of stents in the management of colorectal complications: a systematic review. *Surg Endosc* 31, 2720–2730 (2017).
79. Fujii LL, Bonin EA, Baron TH, et al. Utility of an endoscopic suturing system for prevention of covered luminal stent migration in the upper GI tract. *Gastrointest Endosc* 2013;78:787-93.
80. Kumta NA, Boumitri C, Kahaleh M. New devices and techniques for handling adverse events: claw, suture, or cover? *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2015;25:159-68.
81. Abbas MA (2009) *JSLs* 13(3):420–424.
82. Amrani L, Menard C, Berdah S et al (2009) From iatrogenic digestive perforation to complete anastomotic disunion: endoscopic stenting as a new concept of “stent-guided regeneration and re-epithelialization”. *Gastrointest Endosc* 69:1282–1287.
83. Chi P, Wang X, Lin H, Lu X, Huang Y (2015) Endoscopic covered self-expandable metal stents implantation in the management of anastomotic leakage after colorectal cancer surgery. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi* 7:661–666.
84. Cooper CJ, Morales A, Othman MO (2014) Outcomes of the use of fully covered esophageal self-expandable stent in the management of colorectal anastomotic strictures and leaks. *Diagn Ther Endosc.*
85. Di Maio CJ, Dorfman MP, Gardner GJ, Nash GM, Schattner MA, Markowitz AJ (2012) Covered esophageal self-expandable metal stents in the nonoperative management of postoperative colorectal anastomotic leaks. *Gastrointest Endosc* 76(2):431– 435.
86. Lamazza A, Sterpetti AV, De Cesare A et al (2015) Endoscopic placement of self-expanding stents in patients with symptomatic anastomotic leakage after colorectal resection for cancer: long-term results. *Endoscopy* 47:270–272
87. Manta R, Caruso A, Cellini C, Sica M, Zullo A, Mirante V, Bertani H, Frazzoni M, Mutignani M, Galloro G, Conigliaro R (2016) Endoscopic management of patients with post-surgical leaks involving the gastrointestinal tract: a large case series. *United Eur Gastroenterol J* 4(6): 770–777.
88. Perez Roldan F, Gonzalez Carro P, Villafanez Garcia MC et al (2013) Endoscopic treatment of postsurgical colorectal anastomotic leak. *Gastrointest Endosc* 77:967–971.
89. Verlaan T, Voermans RP, van Berge Henegouwen MI, et al. Endoscopic closure of acute perforations of the GI tract: a systematic review of the literature. *Gastrointest Endosc* 2015;82:618-28.e5.
90. Kirschniak A, Kratt T, Stüker D, Braun A, Schurr MO, Königsrainer A (2007) *Gastrointest Endosc* 66(1):162–167.

91. Arezzo A, Verra M, Morino M. Efficacia nel trattamento endoscopico di deiscenze post-chirurgiche e fistole coloretali. *Giorn Ital End Dig* 2014;37:43-47.
92. Voermans RP, Le Moine O, von Renteln D, Ponchon T, Giovannini M, Bruno M (2012) CLIPPER Study Group. Efficacy of endoscopic closure of acute perforations of the gastrointestinal tract. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 10(6):603–608.
93. Kochhar G, Shen B. Endoscopic treatment of leak at the tip of the “J” ileal pouch. *Endoscopy International Open* 2017; 05: E64–E66.
94. Guarner-Argente C, Córdova H, Martínez-Pallí G, et al. Yes, we can: reliable colonic closure with the Padlock-G clip in a survival porcine study (with video). *Gastrointest Endosc* 2010;72:841-4.
95. Arezzo A, Miegge A, Garbarini A, Morino M (2010) Endoluminal vacuum therapy for anastomotic leaks after rectal surgery. *Tech Coloproctol* 14(3):279–281.
96. de Moura DTH, de Moura BFBH, Manfredi MA, Hathorn KE, Bazarbashi AN, Ribeiro IB, de Moura EGH, Thompson CC. Role of endoscopic vacuum therapy in the management of gastrointestinal transmural defects. *World J Gastrointest Endosc* 2019; 11(5): 329-344.
97. Ooi G, Burton P, Packiyathan A, Loh D, Chen R, Shaw K, Brown W, Nottle P. Indications and efficacy of endoscopic vacuum-assisted closure therapy for upper gastrointestinal perforations. *ANZ J Surg* 2018; 88: E257-E263.
98. van Koperen PJ, van Berge Henegouwen MI, Rosman C, Bakker CM, Heres P, Slors JF, Bemelman WA. The Dutch multicenter experience of the endo-sponge treatment for anastomotic leakage after colorectal surgery. *Surg Endosc*. 2009 Jun;23(6):1379-83.
99. Weidenhagen R, Gruetzner KU, Wiecken T, Spelsberg F, Jauch KW. Endoluminal vacuum therapy for the treatment of anastomotic leakage after anterior rectal resection. *Rozhl Chir*. 2008 Aug;87(8):397-402.
100. Mees ST, Palmes D, Mennigen R, Senninger N, Haier J, Bruewer M. Endo-vacuum assisted closure treatment for rectal anastomotic insufficiency. *Dis Colon Rectum*. 2008 Apr;51(4):404-10.
101. Argenta LC, Morykwas MJ (1997) *Ann Plast Surg* 38(6):563– 576.
102. Panayi AC, Leavitt T, Orgill DP. Evidence based review of negative pressure wound therapy. *World J Dermatology* 2017; 6: 1.
103. Morykwas MJ, Simpson J, Pungler K, Argenta A, Kremers L, Argenta J. Vacuum-assisted closure: state of basic research and physiologic foundation. *Plast Reconstr Surg* 2006; 117: 121S-126S
104. Kairinos N, Solomons M, Hudson DA. Negative-pressure wound therapy I: the paradox of negative- pressure wound therapy. *Plast Reconstr Surg* 2009; 123: 589-598; discussion 599-600.
105. Scherer SS, Pietramaggiore G, Mathews JC, Prsa MJ, Huang S, Orgill DP. The mechanism of action of the vacuum-assisted closure device. *Plast Reconstr Surg* 2008; 122: 786-797.

106. Borgquist O, Ingemansson R, Malmsjö M. The influence of low and high pressure levels during negative- pressure wound therapy on wound contraction and fluid evacuation. *Plast Reconstr Surg* 2011; 127: 551- 559.
107. Lalezari S, Lee CJ, Borovikova AA, Banyard DA, Paydar KZ, Wirth GA, Widgerow AD. Deconstructing negative pressure wound therapy. *Int Wound J* 2017; 14: 649-657.
108. Glitsch A, von Bernstorff W, Seltrecht U, Partecke I, Paul H, Heidecke CD (2008) Endoscopic transanal vacuum assisted rectal drainage (ETVARD): an optimized therapy for major leaks from extraperitoneal rectal anastomoses. *Endoscopy* 40(3):192–199.
109. Kuehn F, Janisch F, Schwandner F, Alsfasser G, Schiffmann L, Gock M, Klar E (2016) *J Gastrointest Surg* 20(2):328–334.
110. Nerup N, Johansen JL, Alkhefagie GA, Maina P, Jensen K (2013) Promising results after endoscopic vacuum treatment of anastomotic leakage following resection of rectal cancer with ileostomy. *Dan Med J* 60:A4604.
111. Riss S, Stift A, Kienbacher C, Dauser B, Haunold I, Kriwanek S, Radlsboeck W, Bergmann M (2010) Recurrent abscess after primary successful endosponge treatment of anastomotic leakage following rectal surgery. *World J Gastroenterol* 36:4570–4574.
112. Srinivasamurthy D, Wood C, Slater R, Garner J (2013) *Tech Coloproctol* 17(3):275–281.
113. Strangio G, Zullo A, Ferrara EC, Anderloni A, Carlino A, Jovani M, Ciscato C, Hassan C, Repici A (2015) *Dig Liver Dis* 47(6):465–469.
114. Bernstorff W, Glitsch A, Schreiber A, Partecke L, Heidecke C (2009) ETVARD (endoscopic transanal vacuum-assisted rectal drainage) leads to complete but delayed closure of extraperitoneal rectal anastomotic leakage cavities following neoadjuvant radiochemotherapy. *Int J Colorectal Dis* 24:819–825.
115. Kuhn F, Janisch F, Schwandner F, Gock M, Wedermann N, Witte M, Klar E, Schiffmann L. Comparison Between Endoscopic Vacuum Therapy and Conventional Treatment for Leakage After Rectal Resection. *World J Surg* (2020) 44:1277–1282.
116. Gardenbroek TJ, Musters JD, Buskens CJ, Ponsioen CY, D’Haens GRAM, Dijkgraaf MJW, Tanis PJ and Bemelman WA. Early reconstruction of the leaking ileal pouch-anal anastomosis: a novel solution to an old problem. *The Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland* 2014; 17:426–432.
117. Wasmann KA, Reijntjes MA, Stellingwerf ME, Ponsioen CY, Buskens CY, Hompes R, Tanis PJ, Bemelman WA. Endo-sponge Assisted Early Surgical Closure of Ileal Pouch-anal Anastomotic Leakage Preserves Long-term Function: A Cohort Study. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2019, 1537–1545.
118. Lippert E, Klebl FH, Schweller F, Ott C, Gelbmann CM, Schölm-erich J, Endlicher E, Kullmann F (2011) Fibrin glue in the endoscopic treatment of fistulae and anastomotic leakages of the gastrointestinal tract. *Int J Colorectal Dis*. 26(3):303–311.

119. Weidenhagen R, Gruetzner KU, Wiecken T, Spelsberg F, Jauch KW (2008) Endoscopic vacuum-assisted closure of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: a new method. *Surg Endosc.* 22(8):1818–1825.
120. Felsher J, Farres H, Chand B, et al. Mucosal apposition in endoscopic suturing. *Gastrointest Endosc.* 2003;58:867–870.
121. Filipi CJ, Lehman GA, Rothstein RI, et al. Transoral, flexible endoscopic suturing for treatment of GERD: a multicenter trial. *Gastrointest Endosc.* 2001;53:416–422.
122. Banerjee S, Barth BA, Bhat YM, et al. Endoscopic closure devices. *Gastrointest Endosc* 2012;76:244-51.
123. Sharaiha RZ, Kumta NA, Doukides TP, et al. Esophageal stenting with sutures: time to redefine our standards? *J Clin Gastroenterol.* 2014.
124. Wu X, Wong RCW, Shen B. Endoscopic needle-knife therapy for ileal pouch sinus: a novel approach for the surgical adverse event (with video). *Gastrointest Endosc* 2013;78:875-85.
125. Sze G, Khan F and Shen B. Combined Endoscopic Fistulotomy and Clipping for the Treatment of Fistula From the Tip of the J-Pouch to Anastomosis. *ACG Case Rep J* 2019;6:1–3.
126. Shen B, Kochhar G, Navaneethan U, Liu X, Farraye FA, Gonzalez-Lama Y, Bruining D, Pardi DS, Lukas M, Bortlik M, Wu K, Sood A, Schwartz DA, Sandborn WJ, on behalf of the Global Interventional Inflammatory Bowel Disease Group. Role of interventional inflammatory bowel disease in the era of biologic therapy: a position statement from the Global Interventional IBD Group. *Gastrointest Endosc* 2019;89:215-37.
127. Dionigi R. (2011). *Chirurgia. Basi teoriche e chirurgia generale*, vol. II. Milan, Italy: Elsevier.
128. Phitayakorn R, Delaney CP, Reynolds HL, et al. Standardized algorithms for management of anastomotic leaks and related abdominal and pelvic abscesses after colorectal surgery. *World J Surg* 2008; 32:1147.
130. Poggioli G. *Ulcerative colitis*. Milan: Springer; 2018. 123-138.
131. Rottoli M, Di Simone MP, Vallicelli C et al. (2018) Endoluminal vacuum-assisted therapy as treatment for anastomotic leak after ileal pouch-anal anastomosis: a pilot study. *Tech Coloproctol* 22(3):223–229.