



СТАТИСТИЧЕСКИ ЗНАЧИМИ ФАКТОРИ ЗА ИНСУФИЦИЕНЦИЯ НА АНАСТОМОЗАТА СЛЕД КОЛОРЕКТАЛНА РЕЗЕКЦИЯ

Л. Симонова, Е. Арабаджиева, С. Бонев, А. Йонков, Е. Живков

Клиника по обща хирургия

Отделение по гастро-интестинална, хепато-билиарна и панкреатична хирургия

УМБАЛ „Александровска“ – София, МУ, София

SIGNIFICANT PROGNOSTIC FACTORS FOR ANASTOMOTIC LEAKAGE AFTER COLORECTAL RESECTION

L. Simonova, E. Arabadzhieva, S. Bonev, A. Yonkov, E. Zhivkov

Department of General Surgery

Unit of Gastrointestinal, Hepatobiliary and Pancreatic Surgery

University Hospital “Alexandrovska” – Sofia, MU, Sofia, Bulgaria

РЕЗЮМЕ

ВЪВЕДЕНИЕ: Инсуфициенцията на анастомозата след колоректална резекция е усложнение, изискващо надеждни методи за превенция и ранно диагностициране, които са свързани и с идентифициране на рисковите фактори за възникването ѝ. Цел: Да се анализират различни фактори, които в световната литература са представени като възможно рискови за инсуфициенцията на анастомозата след колоректална резекция.

МЕТОДИ: Проведено бе проучване (комбинирано по дизайн – проспективно и ретроспективно), обхващащо 410 пациенти, подложени на колоректална резекция с извършване на анастомоза. Мултивариационният статистически анализ бе извършен върху редица фактори за потенциалното им влияние върху появата на инсуфициенция.

РЕЗУЛТАТИ: При 8 от общо 21 изследвани фактора (възраст ($p=0,001$), използване на механичен стаплер ($p<0,0001$), интраопера-

SUMMARY

INTRODUCTION: Anastomotic leakage after colorectal resection is a complication that requires reliable methods for prevention and early diagnosis which are also related to assessment of predictive factors for its occurrence.

OBJECTIVE: To analyze various factors that are presented in the literature as risks for anastomotic insufficiency after colorectal resection.

METHODS: A study (combined in design – prospective and retrospective) was conducted, covering 410 patients who underwent colorectal resection with anastomosis. Multivariate statistical analysis was performed on a number of factors for their potential impact on the presence of insufficiency.

RESULTS: Statistical significance for colorectal anastomosis insufficiency was established for 8 of 21 studied factors (age ($p = 0.001$), use of mechanical stapler ($p < 0.0001$), intraoperative blood loss ($p = 0.001$), type of anastomosis ($p = 0.005$), tumor localization relative to LAR

тивна кръвозагуба ($p=0,001$), тип анастомоза ($p=0,005$), локализация на тумора спрямо ЛАР ($p<0,0001$), следоперативна стойност на общ белтък ($p=0,049$) и албумин ($p<0,0001$), количество секрет от екстраперитонеалните дренажи на 1, 2 и 3 СОД ($p<0,0001$) се установи статистическа значимост за инсуфициенция на колоректалната анастомоза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Иденфицирането на предиктивните фактори за поява на инсуфициенция на анастомозата е в основата на превенцията и навременния подход в лечението на това усложнение.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: колоректална анастомоза, инсуфициенция на анастомозата, колоректална резекция, рискови фактори, преживяемост, постоперативен период, усложнение

($p<0.0001$), postoperative value of total protein ($p = 0.049$) and albumin ($p <0.0001$), amount of secretion from extraperitoneal drainages of 1, 2 and 3 POD ($p <0.0001$)).

CONCLUSIONS: The identification of predictive factors for anastomotic insufficiency is the basis of prevention and timely approach in the treatment of this complication.

KEY WORDS: colorectal anastomosis, anastomotic insufficiency, colorectal resection, risk factors, survival, postoperative period, complication

ВЪВЕДЕНИЕ

Инсуфициенцията на анастомозата (ИА) е сериозно по тежест следоперативно усложнение, изискващо бърза диагностика и навременен терапевтичен подход [1]. Честотата ѝ варира в широки граници (0–39 %) според различните автори [10,11,18,19] като се отчита по-висок процент на морбидитет и смъртност и влошена онкологична прогноза при тези пациенти [1,3-7,19]. Това налага прилагане на допълнителни грижи за тези болни, които са свързани с по-дълъг болничен престой и завишени икономически разходи [9,12,13,21]. Дългосрочните последици при анастомозна инсуфициенция включват риск от рецидив на основното заболяване, влошено качество на живот и дългосрочна преживяемост [11]. Обикновено инсуфициенцията се установява между 5-ти и 8-ми СОД, но може да се изяви клинично до 13 СОД [8,9,20]. Това забавя диагнозата и има отрицателно въздействие върху прогнозата за пациента. Липсата на ранни патогномонични признаци, специфични за ИА, затрудняват навременната ѝ диагностика. Това определя необходимостта от иденфициране на предиктивните фактори и разработването на скали (risk scores) за прогнозиране на риска за развитие на анастомозна инсуфициенция, приложими в практиката като Colon leakage score (CLS), Dutch Leakage Score (DULK) [14-16].

Въпреки обширните проучвания, не съществува консенсус по отношение на рисковите фактори, свързани с инсуфициенция на анастомозата [43]. Сложността в изучаването и идентифицирането им може да се обясни с големия спектър от колоректални заболявания, разнообразието от методи на лечение, различни хирургически анастомотични техники и липсата на универсалната дефиниция за ИА.

ЦЕЛ

Да се анализират различни фактори, които в световната литература са представени като възможно рискови за инсуфициенция на анастомозата след колоректална резекция.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

В Клиниката по обща хирургия (КОХ), Отделение по гастро-интестинална, хепато-билиарна и панкреатична хирургия, УМБАЛ „Александровска” ЕАД за периода 2005 г.–2020 г., бяха проследени 410 пациенти, при които е извършена резекция на ректума и колоректална анастомоза. В материала не са включени пациентите, при които е извършена резекция на ректума с прекъсване

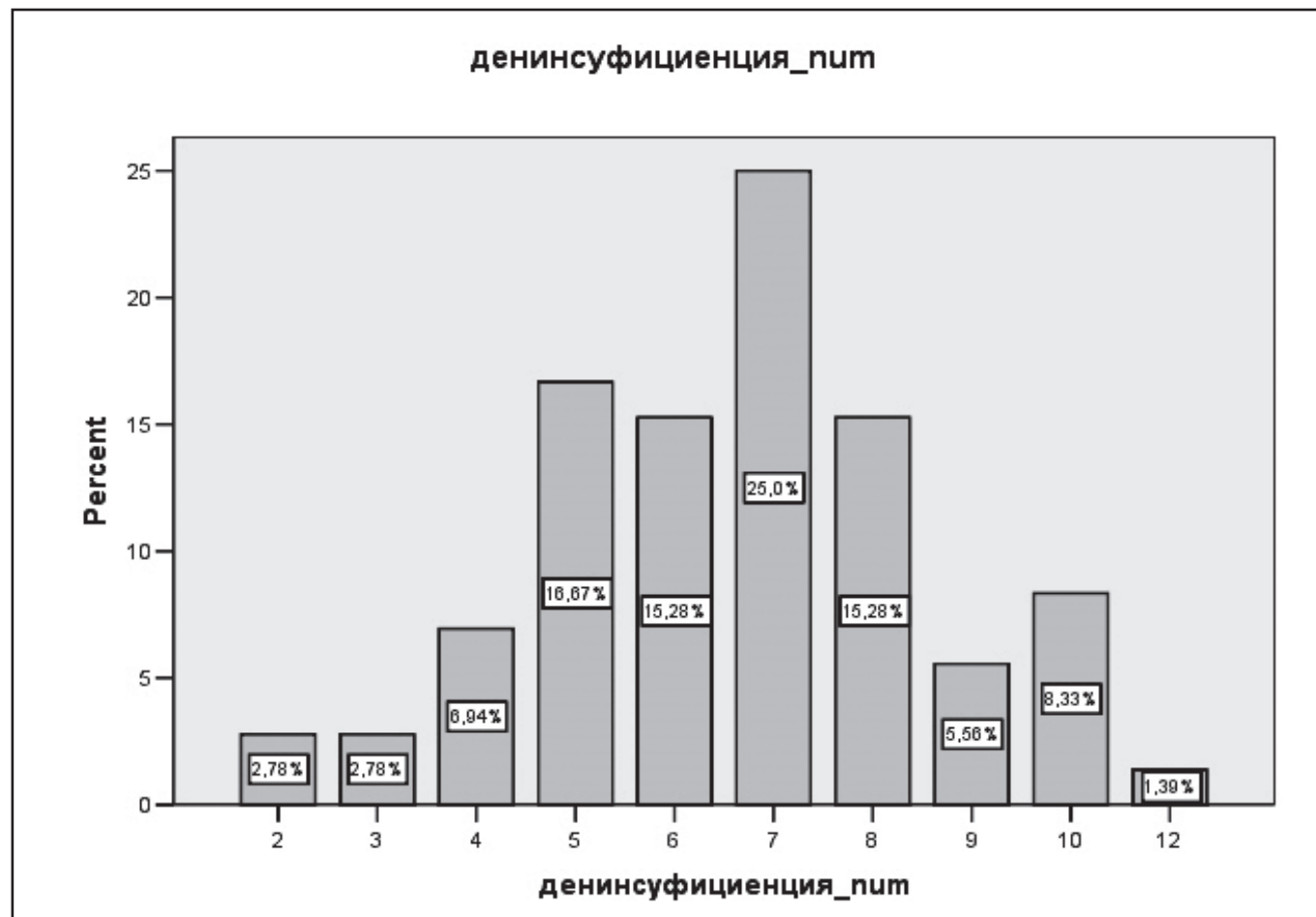
на пасажа. Използвани са лабораторни методи, данни от медицинската документация (оперативни протоколи, образни изследвания, ендоскопски изследвания, хистопатологични изследвания). Статистическата обработка на данните е извършена със статистически пакет SSPS (Statistical Package for the Social Sciences), версия 19.0.1. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза, приема се $p < 0,05$.

Изследвани бяха пакет фактори, потенциално рискови за поява на инсуфициенция на анастомозата, които бяха разделени на пред-, интра- и постоперативни рискови фактори. В групата на предоперативните фактори проследихме: пол, възраст, стойност на общ белтък и албумин, наличие на метастази. В интраоперативните фактори включихме: използване на съшивател, кръвозагуба, стадий на основното заболяване, големина на тумора, времетраене на оперативната интервенция, тип растеж на тумора, тип на анастомозата, локализация на тумора от линия ааноректалис и тип на операцията (планова или в условия на спешност). Към следоперативните рискови фактори проследихме: наличие на следоперативни усложнения, наличие на колотубаж, стойност на следоперативен общ белтък и албумин, левкоцити на 1 и 2 СОД, ден на възстановяване на дефекация и количество секрет от дренажи.

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

Проследените и оперирани 410 пациенти включват 214 (52,2%) мъже и 196 (47,8%) жени. От всички пациенти, при 72 случая (17,6%) бе установена инсуфициенция на анастомозата. От отношение на пациентите, разпределението по пол е, както следва: мъже - 45 (62,5%), жени - 27 (37,5%). Това определя съотношение мъже/жени = 1,5/1, т.е. по-висок процент на анастомотична инсуфициенция се установява при мъжкия пол.

Графика 1. Честота на инсуфициенцията според деня на установяване



В проведеното от нас проучване, инсуфициенция на анастомозата се установява средно на 7 следоперативен ден (СОД).

На графика 1. е показано процентното разпределение на честотата на инсуфициенция, според деня на установяване.

Установихме още, че средната възраст на пациентите с инсуфициенция е по-висока от тази на пациентите без инсуфициенция и зависимостта е статистически значима ($p = 0,010$). По отношение на останалите предоперативни потенциални рискови фактори за поява на ИА, анализът не показва статистически значим резултат (предоперативни стойности общ белтък ($p = 0,387$) и албумин ($p = 0,211$), наличие на метастази ($p=0,064$)).

Направен бе анализ на пациентите според различни характеристики на тумора, потвърдени при интраоперативната експлорация и следоперативното патологоанатомично изследване. По отношение на стадия на онкологичното заболяване, болните бяха разделени в 5 групи – 0 (ин ситу), I, II, III и IV стадий. Установи се увеличаване на честотата на поява на инсуфициенция с напредване на стадия, въпреки че няма статистически значима зависимост в проучения материал ($p=0,207$). Има проучвания по темата, които също не откриват връзка между стадия на основното заболяване и риска за инсуфициенция [35,23]. Нашите резултати показаха още, че пациентите с инфилтрация на тумора към околни тъкани и органи имат по-висока честота на инсуфициенция, от пациентите без данни за инфилтрация, но зависимостта не е статистически значима ($p=0,438$). Статистическа значимост не се установи и при анализиране на факторите „тип растеж на тумора (екзофитен или ендофитен)“ – $p=1,000$ и „големина на тумора“ ($p= 0,531$). Средна стойност на големина на тумора в проследената от нас група пациенти е 4,97 см при минимална стойност 1 см, а максимална – 10 см. Установихме, че няма статистически значима разлика между инсуфициенция по отношение на големина на тумора.

По отношение на техническото изпълнение на оперативната намеса анализирахме следните фактори:

1/ тип на анастомозата – с механичен съшивател или ръчно, както и Т-Т, Л-Т, Л-Л или колоанал-на анастомоза;

2/ приложение на колотубаж;

3/ отстояние на анастомозата от ЛАР;

4/ интраоперативна кръвозагуба;

5/ оперативно време;

6/ вид на оперативната намеса – планова или по спешност в условия на илеус/ субилеус.

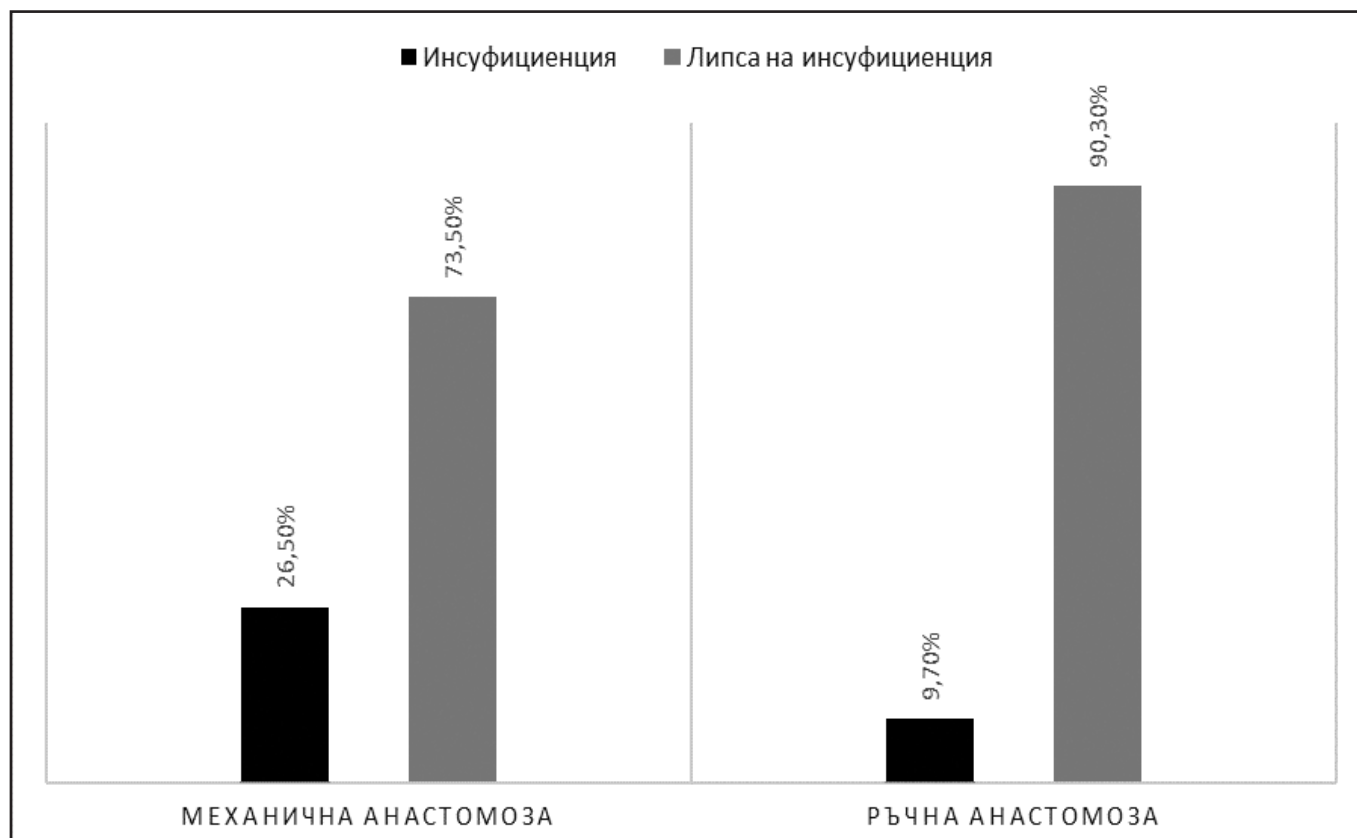
Разпределението на проследените пациенти по отношение на типа на извършената анастомоза (с механичен съшивател или ръчно) е приблизително 1:1 - 50,6% с ушивател, 49,4% ръчно извършена анастомоза, което позволява достоверното им сравняване. Честотата на инсуфициенция при механичната анастомоза е 26,5%, докато тази при ръчната анастомоза е 9,7%, което определя съотношение 2,7:1 (графика 2) и резултатът е статистически значим – $p < 0,0001$.

Установихме, че има статистически значима зависимост между тип анастомоза и появата на ИА ($P=0,005$). Пациентите с Т-Т анастомоза имат по- висока инсуфициенция и това в частност е статистически значим предиктор. В редица проучвания колотубажът се предпочита при високорискови пациенти за инсуфициенция, с разширен обем на резекция и авансирал тумор [39,41,42]. В изследвания от нас материал обаче, не се потвърди статистическа значимост за поява на инсуфициенция според прилагането или не на колотубаж ($p=0,345$).

Най-голям процент на инсуфициенция установихме при пациентите с локализация на основния процес в среден ректум (27,7%), като разликата е статистически достоверна ($p < 0,0001$). Анализът показва, че има статистически значима зависимост общо между локализацията на тумора и появата на инсуфициенция ($P < 0,0001$), като колкото е по-ниска ерезекционната линия, толкова вероятността за инсуфициенция е по-висока.

Анализирахме интраоперативната кръвозагуба като показател с потенциално влияние върху появата на ИА. Средната стойност на интраоперативната кръвозагуба при пациентите с инсуфициенция е 518мл, а при пациентите без инсуфициенция е 34мл и тази зависимост е статистически значима ($p=0,001$). Оперативното време бе проследено при всички 410 пациенти. Средната продължителност

Графика 2. Процентно разпределение на пациентите с инсуфициенция според типа на анастомозата (ръчна или механична)



на операцията е 3,27 часа при минимално времетраене 1 час, а максимално – 9 часа. Установихме, че този показател няма статистически значимо влияние върху появата на инсуфициенция ($p = 0,296$), което е докладвано и при други проучвания [43].

По отношение типа на оперативната намеса, установихме, че резекцията на ректума в условията на илеус/субилеу има по-висока честота на инсуфициенция (21,6%) от тази при планово оперативните болни (15,7%), но въпреки това зависимостта не е статистически значима ($p=0,351$).

Не доказахме статистически значима зависимост и между появата на следоперативни нехирургични усложнения и честотата на ИА ($p=0,205$).

По отношение на следоперативна стойност на общ белтък и албумин, доказахме статистически значима разлика между групите с инсуфициенция по отношение на общ белтък ($p = 0,049$) и албумин ($p<0,0001$), изследвани в следоперативния период. Резултатите ни показват водещата роля на хипопротеин- и хипоалбуминемия в следоперативния период за развитие на ИА след резекция на ректума, като зависимостта е статистически значима. Не установихме статистически значима разлика между инсуфициенция по отношение на: левкоцитите на 1 и 2 СОД ($p> 0,05$), както и по отношение на ден на възстановяване на дефекация ($p>0,05$).

Впечатление прави, че пациентите с инсуфициенция имат по-високо отчетено количество секрет от екстраперитонеалните дренажи на 1, 2 и 3 СОД като анализът доказва сигнификатна предиктивна стойност ($p<0,0001$).

ОБСЪЖДАНЕ

Ранното идентифициране на инсуфициенция е ключът към намаляване на смъртността, намаляване на усложненията и подобряване на дългосрочните резултати [9]. Честота на инсуфициенция широко варира според данните от световната литература по темата - от 0 до 39 % [10,18,19,11], като в проведеното от нас проучване заема междинни стойности (17,6%). Средният ден на установяване

на инсуфициенция е 7 СОД като резултатът ни кореспондира с данните от световната литература (4 СОД до 8 СОД) [8,9].

Неусложненото зарастване на чревната анастомоза дори след прецизно техническо изпълнение от опитен хирург все още е предизвикателство, защото лечебният процес зависи от множество физиологични, биохимични и морфологични фактори. Затова в световен мащаб продължава проучването на различни диагностични и прогностични фактори по отношение развитието на ИА [29]. Както и в проучването, проведено от нас, те са разделени в няколко групи: 1/предоперативни фактори от страна на пациента [4,12,13] (възраст и пол, малнутриция, приложение на кортикостероиди, наличие на придружаващи заболявания, тютюнопушене и употреба на алкохол; високия ASA score, наличието на дивертикулит и/или левкоцитоза, хемотрансфузии, лъчетерапия); 2/интраоперативни (лошо кръвоснабдяване или напрежение в областта на анастомозата, извършването на симултантни хирургични процедури или резекция в условия на спешност, лоша подготовка на дебелото черво, интраоперативния сепсис, оперативното време > 3 часа и разстоянието на анастомозата от линейна аноректалис); 3/постоперативни фактори (клинична оценка, кръвни и образни изследвания, биомаркери [1,17,4,13].

Според литературата няма значителна разлика в честотата на ниския ректален рак между мъже и жени, но относителният риск за ИА при мъжете е до 3,7 пъти по-висок. Други проучвания съобщават, че мъжкият пол е предразполагащ фактор за ИА [27,28,29]. Едно възможно обяснение за това е по-тесният таз при мъжете, което прави хирургичната дисекция и създаването на анастомоза технически по-трудно, отколкото при жените. Резултатът от проведеното от нас проучване от съотношение 1,5:1 на инсуфициенция при мъже/жени потвърждава резултатите от проучената литература по темата. Въпреки това, установихме, че няма статистически значима зависимост между пола и появата на инсуфициенция в проучения от нас материал ($p = 0,068$).

Възрастта над 60 години остава независим рисков фактор за инсуфициенция на анастомозата според множество проучвания [26,28]. Други автори обаче не потвърждават тази корелация [35]. Средната възраст в групата на пациентите с инсуфициенция на анастомозата е 60-69 г. [27,29]. Нашето проучване, с установяване на средна възраст на болните с развита ИА от 66,14 г., потвърждава данните от световната литература.

По-високият стадий на основното заболяване е рисков фактор за инсуфициенция на анастомозата, както и налична венозна инвазия, свързани с нарушен имунен статус на пациента [48,34]. Резултатът ни потвърждава и данните от редица проучвания, показващи по-висок процент инсуфициенция с напредване на стадия [25,28,31,34,37], но не се установи статистически значима зависимост в проучения от нас материал ($p=0,207$). Kenneth и съавт. също не откриват сигнификантна връзка между стадия на основното заболяване и риска за инсуфициенция [35].

Размерът на тумора според нашето проучване също не е значим предиктор за поява на ИА. Подобни данни са докладвани и от направения широк литературен обзор на Phillips (2016)[40].

Извършването на анастомозата „на ръка“ или чрез механичен съшивател е често дебатирана тема и прилагането на конкретна техника продължава да зависи в най-голяма степен от предпочитанията на хирурга. Редица проучвания показват по-висока честота на инсуфициенция при механичните анастомози [25,27,28,29,30,31], като този резултат се потвърди от нашето проучване наличие на статистическа достоверност ($p < 0,0001$).

Резултатите ни по отношение на тип анастомоза (Т-Т, Л-Т, Л-Л и колоанална анастомоза) и честота на инсуфициенция потвърждават опита на редица автори по темата [29,31]. Пациентите с Т-Т анастомоза имат по-висока инсуфициенция и това в частност е статистически значим предиктор. Според по-голямата част от проучената литература, за ректалните резекции разстоянието от ЛАР е важен предиктор за инсуфициенция, като рискът се увеличава, с по-близкото разположение на тумора до ЛАР [25,28]. Това се потвърждава и от нашите резултати.

Оперативната кръвозагуба и хемотрансфузията са значими рискови фактори ИА. Кръвозагубата може да предизвика исхемия на анастомозата и следователно нарушеното ѝ заздравяване. Кръвопреливането пък може да предизвика имунологична супресия, като по този начин се увеличава рискът от инфекции около анастомозата. Кръвозагуба, по-голяма от 100ml [36,38], и извършване на повече

от 2 кръвопреливания [25,28,31] се смятат за независими рискови фактори за ИА. Според Gessler и съавт., (2017) кръвозагубата >300 мл е количеството, което води до повишен риск от инсуфициенция [27], а други автори приемат, че кръвозагуба >500мл е сигнификантен предиктор за това усложнение [25]. Нашите резултати потвърждават, че по-високата кръвозагуба води и до по-висок процент инсуфициенция, като зависимостта е статистически значима.

Хирургичните намеси в спешен порядък обикновено поставя пациентите в повишен риск от следоперативни усложнения. Нашето проучване показва, че появата на ИА е по-честа в групата на пациентите с илеусни прояви, въпреки че не бе установена статистическа зависимост. Други автори също не откриват връзка между операцията в условия на спешност и рискът за инсуфициенция на анастомозата [35].

Ролята на профилактичния тазов дренаж за намаляване на честотата на следоперативните усложнения след ректална резекция остава спорен. Смята се, че използването на профилактичен дренаж намалява екстраперитонеалните течни колекции, което ограничава риска от последващо инфектиране. От друга страна, в случай на анастомотична инсуфициенция, дренажът може да помогне за ранното ѝ откриване и по този начин улеснява последващото лечение на усложнението. Според редица проучвания, средният ден на сваляне на тазовия дренаж е 5-6 СОД [45,31,44]. Нашата практика показва по-късно сваляне на тазовите дренажи (10,5 СОД). При проведеното от нас изследване се установи, че количеството на отделения секрет от екстраперитонеалните дренажи на 1, 2 и 3 СОД е по-голямо при пациентите с инсуфициенция, в сравнение с тези, чиито постоперативен период е преминал без усложнения ($p<0,0001$).

От следоперативните фактори като независим предиктор на ИА се откроява хипоалбуминемията/хипопротеинемията [25,28,31,32,33,37,38], което очаквано се потвърждава и от проведеното от нас проучване. Това налага оптимална субституция на пациентите с оглед превенция на усложнението.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Настоящите практики за диагностика на ИА са неспецифични, което забавя диагнозата и има неблагоприятен изход на пациента. За да се преодолеят тези проблеми, изследванията продължават с цел идентифициране на рискови фактори и утвърждаване на прогностични скорови системи. Определянето на статистически значимите предиктори за развитие на ИА и използването им съвместно с данните от клиничния статус, рутинните хематологични и образни изследвания, както и изследването на биомаркери имат потенциала да променят значително терапевтичния подход при пациентите с ректална резекция и анастомоза, така че да се минимизира честотата на поява на ИА и свързаната с нея смъртност.

REFERENCES / КНИГОПИС

1. Popescu G, Bancu Ș, Sala D, Neagoe RM, Mureșan M. Prediction and Early Identification of Anastomotic Leaks after Colorectal Surgery. *Journal of Surgery [Jurnalul de chirurgie]*. 2018; 14(1): 23-27.
2. Hallböök, O.; Sjödaahl, R. Anastomotic leakage and functional outcome after anterior resection of the rectum. *BJS* 1996, 83, 60–62.
3. Kube, R.; Mroczkowski, P.; Granowski, D.; Benedix, F.; Sahm, M.; Schmidt, U.; Gasteringer, I.; Lippert, H. Anastomotic leakage after colon cancer surgery: A predictor of significant morbidity and hospital mortality, and diminished tumour-free survival. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2010, 36, 120–124.
4. Marra, F.; Steffen, T.; Kalak, N.; Warschkow, R.; Tarantino, I.; Lange, J.; Zünd, M. Anastomotic leakage as a risk factor for the long-term outcome after curative resection of colon cancer. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2009, 35, 1060–1064.
5. Dulk, M.D.; Noter, S.; Hendriks, E.; Brouwers, M.; van der Vlies, C.; Oostenbroek, R.; Menon, A.; Steup, W.; van de Velde, C. Improved diagnosis and treatment of anastomotic leakage after colorectal surgery. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2009, 35, 420–426.
6. Hyman N, Manchester TL, Osler T, Burns B, Cataldo PA (2007) Anastomotic leaks after intestinal anastomosis: it's later than you think. *Ann Surg* 245: 254-258.

7. Krarup PM, Nordholm-Carstensen A, Jorgensen LN, Harling H (2015) Association of comorbidity with anastomotic leak, 30-day mortality, and length of stay in elective surgery for colonic cancer: A nationwide cohort study. *Dis Colon Rectum* 58: 668-676.
8. Bellows CF, Webber LS, Albo D, Awad S, Berger DH. (2009) Early predictors of anastomotic leaks after colectomy. *Tech Coloproctol* 13: 41-47.
9. F. Klupp, S. Schuler, C. Kahlert, N. Halama, C. Franzl, P. Mayer, T. Schmidt, A. Ulrich, Evaluation of the inflammatory markers CCL8, CXCL5, and LIF in patients with anastomotic leakage after colorectal cancer surgery, *Int J Colorectal Dis* (2020) 35:1221–1230.
10. I Boccola, M.A.; Buettner, P.G.; Rozen, W.M.; Siu, S.K.; Stevenson, A.R.L.; Stitz, R.; Ho, Y.-H. Risk Factors and Outcomes for Anastomotic Leakage in Colorectal Surgery: A Single-Institution Analysis of 1576 Patients. *World J. Surg.* 2011, 35, 186–195.
11. Su'a BU, Mikaere HL, Rahiri JL, Bissett IB, Hill AG (2017) Systematic review of the role of biomarkers in diagnosing anastomotic leakage following colorectal surgery. *Br J Surg* 104(5):503–512.
12. Fouda E, El Nakeeb A, Magdy A, Hammad EA, Othman G, Farid M (2011) Early detection of anastomotic leakage after elective low anterior resection. *J Gastrointest Surg* 15(1):137–144.
13. Brook, I.; Frazier, E.H. Aerobic and anaerobic microbiology in intra-abdominal infections associated with diverticulitis. *J. Med. Microbiol.* 2000, 49, 827–830.
14. Liu Y, Wan X, Wang G, Ren Y, Cheng Y, et al. (2014) A scoring system to predict the risk of anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer. *J Surg Oncol* 109: 122-125.
15. Dekker JW, Liefers GJ, de Mol van Otterloo JC, Putter H, Tollenaar RA. (2011) Predicting the risk of anastomotic leakage in left-sided colorectal surgery using a colon leakage score. *J Surg Res* 166: e27-34.
16. den Dulk M, Witvliet MJ, Kortram K, Neijenhuis PA, de Hingh IH, et al. (2013) The DULK (Dutch leakage) and modified DULK score compared: actively seek the leak. *Colorectal Dis* 15: e528-533.
17. Kingham, T.P.; Pachter, H.L. Colonic Anastomotic Leak: Risk Factors, Diagnosis, and Treatment. *J. Am. Coll. Surg.* 2009, 208, 269–278.
18. Choi HK, Law WL, Ho JW (2006) Leakage after resection and intraperitoneal anastomosis for colorectal malignancy: analysis of risk factors. *Dis Colon Rectum* 49: 1719-1725.
19. F. Klupp, S. Schuler, C. Kahlert, N. Halama, C. Franzl, P. Mayer, T. Schmidt, A. Ulrich, Evaluation of the inflammatory markers CCL8, CXCL5, and LIF in patients with anastomotic leakage after colorectal cancer surgery, *Int J Colorectal Dis* (2020) 35:1221–1230 .
20. Hyman, N.; Manchester, T.L.; Osler, T.; Burns, B.; Cataldo, P.A. Anastomotic Leaks after Intestinal Anastomosis: It's Later than You Think. *Ann. Surg.* 2007, 245, 254–258.
21. Hammond, J.; Lim, S.; Wan, Y.; Gao, X.; Patkar, A. The Burden of Gastrointestinal Anastomotic Leaks: An Evaluation of Clinical and Economic Outcomes. *J. Gastrointest. Surg.* 2014, 18, 1176–1185.
22. Bellows CF, Webber LS, Albo D, Awad S, Berger DH. (2009) Early predictors of anastomotic leaks after colectomy. *Tech Coloproctol* 13: 41-47.
23. Akyol A.M., J. R. McGregor, D. J. Galloway, G. D. Murray & W. D. George Anastomotic leaks in colorectal cancer surgery: a risk factor for recurrence? *International Journal of Colorectal Disease* volume 6, pages179–183(1991).
24. Anderin K, Gustafsson UO, Thorell A, Nygren J. The effect of diverting stoma on long-term morbidity and risk for permanent stoma after low anterior resection for rectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2016;42:788-93.
25. Antonio Sciuto, Giovanni Merola, Giovanni D De Palma, Maurizio Sodo, Felice Pirozzi, Umberto M Bracale, Umberto Bracale Predictive factors for anastomotic leakage after laparoscopic colorectal surgery *World J Gastroenterol.* Jun 7, 2018; 24(21): 2247-2260.
26. Bakker I.S., I. Grossmann, D. Henneman, K. Havenga and T. Wiggers Risk factors for anastomotic leakage and leak-related mortality after colonic cancer surgery in a nationwide audit, *BJS* 2014; 101: 424–432.
27. Bodil Gessler, Olle Eriksson, and Eva Angenete Diagnosis, treatment, and consequences of anastomotic leakage in colorectal surgery, *Int J Colorectal Dis.* 2017; 32(4): 549–556.
28. Bradley Wallace, Fabia Schuepbach, Stefan Gaukel, Ahmed I. Marwan , Ralph F. Staerkle, and Raphael N. Vuille-dit-Bille Evidence according to Cochrane Systematic Reviews on Alterable Risk Factors for Anastomotic Leakage in Colorectal Surgery, Volume 2020 |Article ID 9057963 <https://doi.org/10.1155/2020/9057963>.
29. Brandlab A. S.Czipina R. Mittermaier S. Weissab J.Pratschkead R.Kafka-Ritscha Transanal drainage tube reduces rate and severity of anastomotic leakage in patients with colorectal anastomosis: A case

- controlled study *Annals of Medicine and Surgery*, Volume 6, 2016, Pages 12-16.
30. Choi DH, Hwang JK, Ko YT, Jang HJ, Shin HK, Lee YC, Lim CH, Jeong SK, Yang HK. Risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic rectal resection. *J Korean Soc Coloproctol*. 2010;26:265-273.
 31. Fabio Carboni, Mario Valle, Giovanni Battista Levi Sandri, Manuel Giofrè, Orietta Federici, Settimio Zazza, Alfredo Garofalo Transanal drainage tube: alternative option to defunctioning stoma in rectal cancer surgery?, Department of Digestive Surgery, IRCCS Regina Elena National Cancer Institute, Rome, Italy, 2020. *Gastroenterol Hepatol* 2020;5:6.
 32. Hongtu Zheng, Zhenyu Wu, Yuchen Wu, Shanjin Mo, Weixing Dai, Fangqi Liu, Ye Xu & Sanjun Cai, Laparoscopic surgery may decrease the risk of clinical anastomotic leakage and a nomogram to predict anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer, *International Journal of Colorectal Disease* volume 34, 319–328(2019).
 33. Hyman N, Manchester TL, Osler T, et al. Anastomotic leaks after intestinal anastomosis: it's later than you think. *Ann Surg* 2007;245:254-8.
 34. Käser SA, Mattiello D, Maurer CA. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(3):888-93. Distant Metastasis in Colorectal Cancer is a Risk Factor for Anastomotic Leakage
 35. Kenneth G. Walker, MD, Stephen W. Bell, FRACS, Matthew J. F. X. Rickard, FRACS, Daniel Mehan, MBBS, Owen F. Dent, PhD, Pierre H. Chapuis, DS, and E Leslie Bokey, MS Anastomotic Leakage 296Is Predictive of Diminished Survival After Potentially Curative Resection for Colorectal Cancer, *Ann Surg*. 2004 Aug; 240(2): 255–259.
 36. Leichtle SW, Mouawad NJ, Welch KB, Lampman RM, Cleary RK. Risk factors for anastomotic leakage after colectomy. *Dis Colon Rectum* 2012; 55: 569–575.
 37. Li YW, Lian P, Huang B, Zheng HT, Wang M, et al. (2017), Very Early Colorectal Anastomotic Leakage within 5 Post-operative Days: a More Severe Subtype Needs Relaparotomy. *Sci Rep*. 7:39936. doi: 10.1038.
 38. McDermott FD, S Arora, J Smith, R J C Steele, G L Carlson and D C Winter Prevention, diagnosis and management of colorectal anastomotic leakage, , 2016, *Issues in Professional Practice*, Association of Surgeons of Great Britain and Ireland, 5-29.
 39. Patrascu T, Doran H, Musat O. Protective transanal tube in colo-rectal anastomosis. *Chirurgia (Bucur)*. 2004; 99(1):75–8.
 40. Phillips B Reducing gastrointestinal anastomotic leak rates: review of challenges and solutions, 2016 Volume 2016: 9 Pages 5—14.
 41. 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.
 42. Tanaka K, Okuda J, Yamamoto S, Ito M, Sakamoto K, Kokuba Y, Yoshimura K, Watanabe M. Risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic surgery with the double stapling technique for stage 0/I rectal carcinoma: a subgroup analysis of a multicenter, single-arm phase II trial. *Surg Today*. 2017; 47: 1215-1222.
 43. Xiao-Tong Wang, Lei Li, Fan-Biao Kong, Xiao-Gang Zhong, Wei Mai Surgical-293related risk factors associated with anastomotic leakage after resection for rectal cancer: a meta-analysis, *Japanese Journal of Clinical Oncology*, Volume 50, Issue1, January 2020, Pages 20–28.
 44. Lohsiriwat, Varut , Pelvic drain after colorectal anastomosis: useful or useless, Vol 5, Supplement 7 (December 2016): *Translational Cancer Research*, doi: 10.21037/tcr.2016.12.48.
 45. Parc Y, Frileux P, Schmitt G, et al. Management of postoperative peritonitis after anterior resection: experience from a referral intensive care unit. *Dis Colon Rectum* 2000;43:579-87.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ:

Д-р Л. Симонова
Клиника по обща хирургия
Отделение по гастро-интестинална,
хепато-билиарна и панкреатична хирургия
УМБАЛ „Александровска“
София, 1431
Бул. „Г. Софийски“ №1

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Dr. L. Simonova
Department of General Surgery
Unit of Gastrointestinal, Hepatobiliary
and Pancreatic Surgery
“Alexandrovskia “ University Hospital
1 “Georgy Sofiyski”, blvd.
1431 Sofia, Bulgaria