

COMPLICAȚIILE SEPTICE ALE CHIRURGIEI COLORECTALE POT MODIFICA PRECOCE NIVELUL SERIC AL PROTEINEI C REACTIVE (PCR) ?

ROLAND KISS¹, ALINA-SIMONA BEREANU², MIHAI SAVA³, CSILLA KOVACS⁴,
LORANT KISS⁵

^{1,2}Spitalul Clinic Județean de Urgență Sibiu, ^{3,4,5}Universitatea „Lucian Blaga” din Sibiu

Cuvinte cheie: fistulă anastomotică, proteina C reactivă, pneumonie

Rezumat: Fistula anastomotică (FA) este o complicație severă a chirurgiei colorectale, iar nivelul proteinei C reactive poate fi un marker predictiv al acestei complicații. Material și metodă: Studiul retrospectiv prezent analizează evoluția a 341 de pacienți cu cancer colorectal și anastomoze primare efectuate în intervalul 2003-2012 în Clinica Chirurgie I a Spitalului Clinic Județean de Urgență Sibiu. Rezultate: 7,3% din 341 de pacienți au dezvoltat FA, durata medie de apariție fiind 8,8 zile postoperator la toți pacienții cu FA. 20 (80%) din aceștia au fost reoperați, 20% dintre fistule au fost tratate conservator. Mortalitatea ridicată de 8% la pacienții cu FA s-a datorat sepsisului, în comparație cu 3,2% rată de mortalitate la pacienții fără FA și sepsis ($p=0,20$). Determinarea nivelului seric al PCR și leucocitelor la pacienții operați a arătat un vârf de creștere a PCR în a 2-a zi la ambele grupe, iar în prezența FA, nu se observă o scădere reală a PCR-lui în intervalul următor. Am observat un nivel crescut al PCR la cei cu pneumonie și în prezența altor infecții postoperatorii sau inflamații. Concluzii: Nivelul seric al PCR este un marker relevant în diagnosticul complicațiilor postoperatorii din chirurgia colorectală.

Keywords: anastomotic leakage, C-protein reactive, pneumonia

Abstract: anastomotic leakage (AL) is a severe complication in colorectal surgery, and C-reactive protein (CRP) level can be a predictive marker of this complications. Material and method: this retrospective study analyses the evolution of 341 patients with colorectal cancer and primary anastomosis between 2003 and 2012, performed in the Ist Surgical Clinic, Emergency Academic Hospital Sibiu. Results: 7,3% of 341 patients developed AL, the mean day was 8,8 day postoperative of the patients with AL, 20 (80%) underwent reoperation, 20% of AL patients were treated conservatively. The high mortality in patients with AL (8%) caused by sepsis, versus 3,2% in larger group without AL and sepsis ($p=0,20$). The study of the serum CRP levels and WBC of patients say that CRP level in the two groups a peak on day 2, and in presence of AL, the CRP level not show a real decrease during the next few days. We observed high CRP levels in patients with pneumonia and other postoperative inflammations or sepsis. Conclusions: The serum CRP level is a relevant marker in diagnosis of the postoperative complications after colorectal resections.

INTRODUCERE

În 1991, grupele de studiu a infecțiilor chirurgicale din Marea Britanie au definit dehiscența anastomotică ca fiind "extravazarea conținutului intraluminal din regiunea anastomozelor realizate între două organe cavitare".(1)

Fistula anastomotică manifestă clinic se asociază cu semne de peritonită sau absces, septicemie și exteriorizare de fecale sau puroi la nivelul plăgii, drenului, anusului.(1,2)

Incidența fistulei anastomotice după chirurgia colorectală diferă în raport cu instituția și cu topografia anastomozelor: fistula anastomozelor colo-anale sau colo-rectale între 1-19%, în anastomozele colo-colice între 0-2%, în anastomozele ileo-colice 0,02-4% și în anastomozele ileo-ileale 1%.(3-9)

Fistula anastomotică postoperatorie are una dintre cele mai devastatoare consecințe din chirurgia colo-rectală. Ea apare la 2-51% din pacienți și în general necesită intervenție de urgență.(10-17) Dehiscența anastomotică este cauza a 1/3 din numărul total al deceselor din chirurgia colorectală.(11,18,19)

Datorită severității consecințelor asociate fistulei

anastomotice este important și imperativ în majoritatea cazurilor să se identifice complicația și să se acționeze cât mai timpuriu posibil.

Fistula anastomotică extraperitoneală se produce în suprafața peritoneală neinervată, astfel se poate dezvolta insidios, fără semne de iritație peritoneală.(20-22) Primul semn al acestui tip de fistulă anastomotică poate fi apariția unor simptome cardio-pulmonare sau urinare inexplicabile în evoluția postoperatorie precoce.(23-26)

Cu toate că incidența fistulelor după rezecția cancerului de colon este mică, ea rămâne cu o morbiditate și mortalitate semnificativă.(27-30)

Este justificată identificarea celor mai bune metode pentru evidențierea prezenței sepsisului, întrucât cu toate progresele realizate în cercetarea de bază și clinică, mortalitatea din șocul septic rămâne neschimbată și este peste 50%.(27-31)

După rezecțiile colo-rectale cu intenție curativă, fistula anastomotică prezintă consecințe precece, cum sunt morbiditatea postoperatorie, mortalitatea ridicată, fiind observat și impactul negativ independent asupra supraviețuirii pe termen

¹Autor corespondent: Mihai Sava, Bd. Corneliu Coposu, Nr. 2-4, Sibiu, România, E-mail: mihaisavasb@yahoo.com, Tel: +40745 263850.
Articol intrat în redacție în 15.07.2014 și acceptat spre publicare în 29.08.2014
ACTA MEDICA TRANSILVANICA Septembrie 2014;2(3):109-113

ASPECTE CLINICE

lung.(32-39)

Nivelul seric crescut al PCR se observă în pancreatita acută, transplantul pancreatic, semnând o evoluție nefavorabilă și putând detecta precoce și apariția necrozei.(40,41)

PCR este o proteină pentamerică, fiind considerată un indicator al complicațiilor postoperatorii chirurgicale și nechirurgicale.(42,43)

Studiile recente au arătat că nivelul seric ridicat al PCR, după chirurgia cancerului de rect este predictor în evidențierea complicațiilor septice postoperatorii, incluzând fistula anastomotică (FA) și poate fi un indicator al acestuia.(44,45)

Progresele din chirurgia cancerului de rect, cum sunt cele ale chimio-radioterapiei neoadjuvante, stapling-anastomozelor, excizia totală de mezorect au crescut procentul păstrării sfincterului, acesta putând contribui la creșterea riscului de FA.(46-49)

În studiul actual retrospectiv s-a observat evaluarea rolului PCR în predicția precoce a FA din rezecțiile colorectale.

Pentru stările inflamatorii induse de infecții, arsuri, procedee chirurgicale, proteinele de fază acută și unele kinine, hormoni au fost folosiți în clinică și în studiile experimentale ca indicatori.(46-50)

Deseori se poate observa o discrepanță între condiția acestor bolnavi și acești indicatori. Aceste discrepanțe pot exista pentru că acești factori nu mediază răspunsuri împotriva stresului exogen.

Noi am găsit anterior o creștere a nivelului seric al PCR în cursul intervențiilor chirurgicale și pentru a investiga aceste aspecte am măsurat modificările nivelului PCR, în cursul evoluției postoperatorii a pacienților cu cancer colorectal.

MATERIAL ȘI METODĂ DE LUCRU

În intervalul ianuarie 2003 - ianuarie 2012, 341 de rezecții colorectale au fost efectuate pentru afecțiuni benigne și maligne cu anastomoză primare, la care s-au analizat retrospectiv incidența FA, precum și nivelurile serice ale PCR.

În tabelul nr. 1 sunt redate datele pacienților studiați și diagnosticați.

Tabelul nr. 1. Datele celor 341 de pacienți cu rezecții colorectale

Diagnostic	
Cancer	183/341 (53%)
Rezecții de urgență	40/341 (12%)
Boală Crohn	12/341 (3,5%)
Diverticulită	13/341 (3,8%)
Vârsta (media +/- limite)	60,0 +/- 33 (27-93)
Scor ASA (media +/- limite)	2,5 +/- 0,6

La cei 342 de pacienți studiați s-a efectuat la 3,4% colectomie totală (11 cazuri), la 29,5% (100 cazuri) rezecție sigmoidiană, la 25,8% (88 cazuri) hemicolectomie dreaptă, în 7% (24 cazuri) hemicolectomie stângă, 16% (55 cazuri) rezecție joasă, 11% (38 cazuri) fiind cu rezecție de tip Dixon. Toți pacienții din lotul studiat au primit antibiotic profilactic, pentru antibioterapie curativă fiind folosite cefalosporine din generația a III-a, în combinație cu metronidazol sau imipenem (cylopen).

În toate cazurile unde s-a decelat prezența FA s-a reintrodus antibioterapia.

Tumorile au fost clasificate în raport cu volumul și topografia, iar cele localizate la nivelul joncțiunii rectosigmoidiene au fost încadrate în categoria cancerelor de rect. Gradul de diseminare al tumorilor s-a încadrat în clasificarea Dukes, bazată pe examinarea histologică a pieselor de rezecție.

FA a fost definită prin prezența semnelor clinice sau radiologice ale fistulei anastomotice (51), definiția incluzând toți

pacienții cu dehiscentă și difuzare locală sau generalizată.

În protocolul de studiu efectuat s-a determinat simultan PCR și numărul de leucocite. Analizele au debutat preoperator și au durat 7 zile postoperator.

S-a considerat normală o valoare între 4000-10000 de leucocite/ml iar pentru PCR, valoarea peste 0,5 mg/ml a fost interpretată crescută.

În situația de suspectare a unei FA s-a efectuat radiografie abdominală sau CT. Analiza statistică a fost efectuată cu programul SPSS și testul Fischer, cu testul t-student pentru comparație. Intervalul de confidențialitate a fost de 95%, iar valoarea $p < 0,05$ a fost considerată semnificativă.

REZULTATE

Mortalitatea intraspitalicească a fost de 3,5%. În evoluția postoperatorie 24 din 341 (7,05%) din pacienți au dezvoltat FA, diagnosticată în medie la 8,8 zile, cu limite între 3-28 de zile postoperator.

În prezența FA la 5 (23%) din cazuri au fost prezente dureri abdominale, în 5 (16%) din cazuri drenaj fecaloid și febră în 14 (61%) din cazuri.

La pacienții cu FA s-a reintervenit în 80% din cazuri, 20% fiind tratați conservator. Evoluția în prezența FA a fost foarte complicată postoperator, cu o semnificativă prelungire a spitalizării, (30 ± 12 zile), în raport cu bolnavii fără FA, (13 ± 8 zile), $p < 0,001$.

Mortalitatea ridicată de 8% în prezența FA a fost cauzată de sepsis, mortalitatea intervențiilor fără FA fiind de 3,2%. ($p=0,20$)

În acest studiu am comparat nivelurile serice a PCR și numărul leucocitelor la pacienții cu FA, în comparație cu cei fără FA.

La pacienții cu FA, nivelul PCR a avut un vârf de 17,2 +/- 8,6mg%, după care a scăzut.

La toți pacienții, nivelurile PCR au crescut în primele două zile, cu cea mai mare cotă în ziua a 2-a, însă imediat după aceea, la cei fără FA au scăzut treptat în următoarele câteva zile.

În evaluarea acestor două categorii cu sau fără FA, la cei cu FA, nivelul seric al PCR a fost crescut în ziua a 3-a și a 7-a postoperator ($p < 0,001$).

Aceste diferențe nu au fost observate în evoluția leucocitelor, fără să existe diferențe semnificative în evoluția nivelului leucocitelor între cele două grupe.

În evoluția postoperatorie complicată, bolnavii au dezvoltat în 3% pneumonie.

În această categorie fără FA, nivelul seric al PCR a fost mai ridicat în zilele 3,4,5,7 postoperator, în comparație cu bolnavii care au evoluat fără complicații postoperatorii.

Durata spitalizării postoperatorii a contribuit semnificativ la costurile chirurgicale. Durata medie a spitalizării postoperatorii a fost de 10 zile.

O prelungire a duratei spitalizării postoperatorii a fost asociată cu:

1. Ventilația postoperatorie (media 18 zile)
2. Infecția plăgii (11,7 zile)

În acest studiu, 3,5% (12/341) din pacienți au dezvoltat infecția plăgii, dintre aceștia 6 prezentau fistulă anastomotică.

La acești pacienți cu supurația plăgilor, în prezența sau absența FA nu s-a observat nici o diferență în comportamentul nivelului seric al PCR.

3. Prezența stomei (4,5 zile)
4. Complicațiile urinare date de sondele urinare (5 zile)
5. Durata spitalizării postoperatorii s-a prelungit cu 3 zile pentru fiecare diminuare în valoare de 20g/l a albuminei serice, raportat la valorile preoperatorii.

DISCUȚII

Dintre factorii preoperatorii, un nivel scăzut al albuminei a fost asociat cu o durată prelungită a spitalizării, cu un risc ridicat de FA. Albumina este cel mai specific element în reflectarea stării nutriționale (46,47), context în care datele actuale indică o corelare între deficitul nutrițional și prelungirea spitalizării postoperatorii.

Incidența FA din chirurgia colorectală variază între 2-6%, cu o rată de 11% în rezecțiile anterioare joase ale rectului, asociată cu excizia totală a mezorectului.(36,37,48-51)

În studiile lui Alves și colab. (48), mortalitatea postoperatorie în prezența complicațiilor din FA depășește 25-30%, iar FA participă cu 1/3 la mortalitatea după chirurgia colorectală.

Complicațiile postoperatorii sunt în general considerate ca cei mai importanți factori responsabili de creșterea duratei de spitalizare postoperatorii.

Într-un studiu, durata de spitalizare postoperatorie a fost dublă în prezența complicațiilor postoperatorii.(52)

FA este un factor negativ independent în supraviețuirea pe termen lung în cancerul colorectal.(36,38,39)

Alves și colab. (48) au observat că reintervenția precoce îmbunătățește supraviețuirea (mortalitate 0%) la cei reoperați sub 5 zile după operația primară, în comparație cu 18% la cei cu reintervenție după 5 zile.

Este posibil ca impactul negativ al FA asupra supraviețuirii pe termen lung să fie influențat prin mortalitatea postoperatorie înaltă, asociată cu sepsisul intraoperator consecutiv.(53,54,55)

Studii recente au demonstrat că prezența SIRS-lui, evidențiat prin concentrația crescută a PCR-lui, se asociază cu o supraviețuire slabă, la pacienții care au suferit rezecție cu potențial curativ pentru cancerul colorectal.(45,54)

Este posibil ca durata și amplitudinea SIRS-lui să fie un factor important în determinarea evoluției tardive a pacienților cu FA. Pe de altă parte este stabilit că există un proces SIRS autolimitat după intervențiile chirurgicale necomplicate. Pacienții cu FA suferă de "dublă agresiune", prima este rezultatul actului chirurgical, a doua fiind sepsisul asociat cu un SIRS persistent și de durată.

Elementele SIRS-lui, cum sunt citokinele, factorii de creștere sunt un răspuns la sepsisul intraabdominal și asociate imunodepresiei pot avea un efect direct asupra creșterii și înmulțirii celulelor tumorale reziduale.(50,56)

Nivelul seric al PCR crește după diferitele tipuri de operații, arătând un vârf după 48 de ore până la 96 ore.(42,17)

În studiul actual am observat la pacienții cu sau fără FA o creștere a nivelului PCR, cu un maxim de nivel în ziua a 2-a postoperatorie, după care nivelul a scăzut în ziua a doua, dacă bolnavul a evoluat fără FA.

Matthiessen și colab. (44) au descris constatarea creșterii mai de durată a PCR ca fiind un indicator al incidenței FA după rezecțiile Dixon.

Welsch și colab. (45) au observat o corelație între creșterea persistentă a nivelului PCR, ca fiind un element predictiv pentru sepsis și intervențiile pe rect. În acest studiu (45) autorii au observat o diferență semnificativă în nivelul PCR-lui la pacienții cu FA, supurația plăgii, pneumonie. Persistența unei concentrații serice a PCR-lui începând din preoperator până postoperator, pare a fi un factor predictiv bun.

Apariția FA are o semnificație mare, întrucât există ipoteza că prezența FA după o rezecție aparent curativă se însoțește de prezența tumorii reziduale, iar dacă este așa, atunci intervalul liber de boală la 2 ani este diminuat.(58-61)

Folosind nivelul PCR în diagnosticarea FA, putem

reduce durata terapiei. Nivelul ridicat al PCR s-a identificat în zilele 3 și 7 postoperator, ceea ce poate ridica suspiciunea cu 2-6 zile în avans de apariția FA. Durata medie a apariției FA a fost de 8 zile postoperator, cel mai ridicat nivel al PCR a fost identificat cu o zi înaintea manifestării FA, doar în 19% din cazuri.

Creșterea nivelului seric al PCR și prezența FA poate fi consecința perturbării microcirculației cu ischemia locală consecutivă.(62-65)

Millan și colab. (61) au arătat că reducerea pH-ului intramucos la nivelul gurii de anastomoză a fost în mod semnificativ asociat cu FA, iar datele publicate de Vignoli și colab. (65) au observat că diminuarea fluxului sanguin al bontului rectal, măsurat prin flow-fotometrie Doppler a fost asociată cu creșterea riscului de FA.

Pentru a trage concluzii privind raportul dintre nivelul PCR, perfuzia anastomozei și microcirculație sunt necesare studii în continuare.

În studiul lui Welsch și colab. (45) valoarea leucocitelor nu a indicat o evoluție nefavorabilă la fel de precoce ca PCR, iar datele noastre au arătat o creștere postoperatorie a leucocitelor în ambele grupe, fără diferențe semnificative.

PCR s-a dovedit mult mai sensibilă decât valorile leucocitelor în identificarea FA.

CONCLUZII

PCR-serică este un marker predictor pentru evidențierea complicațiilor septice postoperatorii.

Creșterea persistentă a nivelului seric al PCR fără tendință de revenire progresivă, precede apariția FA, după chirurgia colorectală.

REFERINȚE

1. Peel AL, Taylor EW. Proposed definitions for the audit of postoperative infection: A discussion paper. Surgical Infection Study Group. Ann R Coll Surg Engl 1991;73:385-388.
2. Schrock TR. Anastomotic leak after colon and rectal resections. In Current Therapy in Colon and Rectal Surgery. 2nd edition. Fazio VW, Church JM, and Delaney CP eds. (Philadelphia, PA): Mosby; 2005. p. 525-528.
3. Schrock TR, Deveney CW, Dunphy JE. Factors contributing to leak of colonic anastomoses. Ann Surg 1973;177:513-518.
4. Beard JD, Nicholson ML, Sayers RD et al. Intraope: air testing of colorectal anastomosis: a prospective, random trial. Br J Surg 1990;77:1095-1097.
5. Golub R, Golub RW, Cantu R Jr et al. A multivariate analysis of factors contributing to leakage of intestinal anastomoses. J Am Coll Surg 1997;184:364-372.
6. Velasco E, Thuler LC, Martinis CA, Dias LM, Conalves VM. Risk factors for infectious complications after abdominal surgery for malignant disease. Am J Infect Control 1996;24:1-6.
7. Klein HG. Immunomodulatory aspects of transfusion: a once and future risk? Anesthbesiology 1999;91:861-5.
8. Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. Br J Anaesth 2000;85:109-17.
9. McBride WT, Armstrong MA, McBride SJ. Immunomodulation: an important concept in modern anaesthesia. Anaesthesia 1996; 51:465-73.
10. Robinson PN. The effects of anesthesia on malignant disease. J Lab Clin Med 1994;123:16-17.
11. Iwagaki H, Yagi T, Urushihara N, Morimoto Y, Jikuhara A, Isozaki H et al. Blood transfusion and postoperative plasma cytokine antagonist levels in colorectal cancer

- patients. *Hepatogastroenterology* 2001;48:1351-4.
12. Horan TC, Culver, DH, Gaynes RP, et al. Nosocomial infections in surgical patients in the United States, January 1986 – June 1992. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) system. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1993;14:73-80.
 13. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, et al. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20:250-80.
 14. Faist E, Storck M, Hultner L, Redl H, Ertel W, Walz A et al. Functional analysis of monocyte activity through synthesis patterns of proinflammatory cytokines and neopterin in patients in surgical intensive care. *Surgery* 1992;122:562-72.
 15. Hensler T, Heidecke CD, Hecker H, Heeg K, Bartels H, Zantl N et al. Increased susceptibility to postoperative sepsis in patients with impaired monocyte IL-12 production. *J Immunol* 1998;161:2655-9.
 16. Davies MG, Hagen PO. Systemic inflammatory response syndrome. *Br J Surg* 1997;84:920-35.
 17. Klevens RM, Edwards JR, Richards CL Jr, et al. Estimating health care-associated infections and deaths in US hospitals, 2002. *Public Health Rep* 2007;122:160-6.
 18. Gilliland HE, Armstrong MA, Carabine U, McMurray TJ. The choice of anesthetic maintenance technique influences the antiinflammatory cytokine response to abdominal surgery. *Anesth Analg* 1997;85:1394-8.
 19. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Consensus conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20:864-74.7.
 20. Alberts J CJ, Parvaiz A, Moran BJ. Predicting risk and diminishing the consequences of anastomotic dehiscence following rectal resection. *Colorectal Dis* 2003;5:478-482.
 21. Ansari MZ, Collopy BT, Hart WG et al. In-hospital mortality and associated complications after bowel surgery in Victorian public hospitals. *ANZ J Surg* 2000;70:6-10.
 22. Branagan G, Finnis D. Prognosis after anastomotic leak in colorectal surgery. *Dis Colon Rectum* 2005;48:1021-1026.
 23. Sands KE, Bates DW, Lanken PN, et al. Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers. Academic Medical Center Consortium Sepsis Project Working Group. *JAMA* 1997; 278:234-40.
 24. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;29:1303-10.
 25. Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J et al. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993-2003. *Crit Care Med* 2007;35:1244-50.
 26. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008;36:296-327.
 27. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:858-73.
 28. Hollenberg SA, Ahrens TS, Annane D et al. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update. *Crit Care Med* 2004;32:1928-48.
 29. Rivers E, Nguyen B, Havstad S et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-77.
 30. Nguyen HB, Corbett SW, Steele R et al. Implementation of a bundle of quality indicators for the early management of severe sepsis and septic shock is associated with decreased mortality. *Crit Care Med* 2007;35:1105-12.
 31. World Health Organization. Global database on body mass index. Available from: http://www.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html. Accessed February 19, 2009.
 32. Alves A, Panis Y, Trancart D et al. Factors associated with clinically significant anastomotic leakage after large bowel resection: multivariate analysis of 707 patients. *World J Surg* 2002;26:499-502.
 33. Buchs NC, Gervaz P, Secic M et al. Incidence, consequences and risk factors for anastomotic dehiscence after colorectal surgery: a prospective monocentric study. *Int J Colorectal Dis* 2008;23:265-270.
 34. Makela JT, Kiviniemi H, Laitinen S. Risk factors for anastomotic leakage after left-sided colorectal resection with rectal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 2003;46:653-660.
 35. Veyrie N, Ata T, Muscari F 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.
 36. Branagan G, Finnis D. Prognosis after anastomotic leakage in colorectal surgery. *Dis Colon Rectum* 2005;48:1021-1026.
 37. Law WL, Choi HK, Lee YM et al (2007) Anastomotic leakage is associated with poor long-term outcome in patients after curative colorectal resection for malignancy. *J Gastrointest Surg* 11:8-15
 38. McArdle CS, McMillan DC, Hole DJ. Impact of anastomotic leakage on long-term survival of patients undergoing curative resection for colorectal cancer. *Br J Surg* 2005;92:1150-1154.
 39. Walker KG, Bell SW, Rickard MJ et al. Anastomotic leakage is predictive of diminished survival after potentially curative resection for colorectal cancer. *Ann Surg* 2004;240:255-259.
 40. Werner J, Hartwig W, Uhl W et al. Useful markers for predicting severity and monitoring progression of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2003;3:115-127.
 41. Wullstein C, Drognitz O, Woeste G et al. High levels of C-reactive protein after simultaneous pancreas-kidney transplantation predict pancreas graft-related complications and graft survival. *Transplantation* 2004;77:60-64.
 42. Wullstein C, Drognitz O, Woeste G et al. High levels of C-reactive protein after simultaneous pancreas-kidney transplantation predict pancreas graft-related complications and graft survival. *Transplantation* 2004;77:60-64.
 43. Kragberg P, Holmberg H, Vikersors T. Serum concentrations of interleukin-6, tumour necrosis factor-alpha, and C-reactive protein in patients undergoing major operations. *Eur J Surg* 1995;161:17-22.
 44. Mustard RA Jr, Bohnen JM, Haseeb S et al. C-reactive protein levels predict postoperative septic complications. *Arch Surg* 1987;122:69-73.
 45. Welsch T, Muller SA, Ulrich A et al. C-reactive protein as early predictor for infectious postoperative complications in rectal surgery. *Int J Colorectal Dis* 2007;22:1499-1507.49.
 46. Karanjia ND, Corder AP, Bearn P et al. Leakage from stapled low anastomosis after total mesorectal excision for carcinoma of the rectum. *Br J Surg* 1994;81:1224-1226.
 47. Smith JA, King PM, Lane RH, Thompson MR. Evidence of the effect of 'specialization' on the management, surgical

- outcome and survival from colorectal cancer in Wessex. *Br J Surg* 2003;9:583-592.
48. Vignali A, Fazio VW, Lavery IC, Milsom JW, Church JM, Hull TL et al. Factors associated with the occurrence of leaks in stapled rectal anastomoses: a review of 1014 patients. *J Am Coll Surg* 1997;185:105-113.
49. Alves A, Panis Y, Pocard M et al. Management of anastomotic leakage after nondiverted large bowel resection. *J Am Coll Surg* 1999;189:554-559.
50. Karanjia ND, Corder AP, Bearn P et al. Leakage from stapled low anastomosis after total mesorectal excision for carcinoma of the rectum. *Br J Surg* 1994;81:1224-1226.
51. Nesbakken A, Nygaard K, Lunde OC et al. Anastomotic leak following mesorectal excision for rectal cancer: true incidence and diagnostic challenges. *Colorectal Dis* 2005;7:576-581.
52. Wullstein C, Gross E. Compression anastomosis (AKA-2) in colorectal surgery: results in 442 consecutive patients. *Br J Surg* 2000;87:1071-1075.
53. Fujita S, Teramoto T, Watanabe M, Kodaira S, Kitajima M. Anastomotic leakage after colorectal cancer surgery: a risk factor for recurrence and poor prognosis. *Jpn J Clin Oncol* 1993;23:299-302.
54. Mynster T, Christensen IJ, Moesgaard F, Nielsen HJ. Effects of the combination of blood transfusion and postoperative infectious complications on prognosis after surgery for colorectal cancer. Danish RANX05 Colorectal Cancer Study Group. *Br J Surg* 2000;87:1553-1562.
55. McMillan DC, Canna K, McArdle CS. Systemic inflammatory response predicts survival following curative resection of colorectal cancer. *Br J Surg* 2003;90:215-219.
56. Walker KG, Bell SW, Rickard MJ, Mehanna D, Dent OF, Chapuis PH et al. Anastomotic leakage is predictive of diminished survival after potentially curative resection for colorectal cancer. *Ann Surg* 2004;240:255-259.
57. Abramovitch R, Marikovsky M, Meir G, Neeman M. Stimulation of tumour growth by wound-derived growth factors. *Br J Cancer* 1999;79:1392-1398.
58. Meisner M, Tschaikowsky K, Hutzler A et al. Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Intensive care Med* 1998;24:680-684.
59. Doeksen A, Tanis PJ, Vrouenraets BC et al. Factors determining delay in relaparotomy for anastomotic leakage after colorectal resection. *World J Gastroenterol* 2007;13:3721-3725.
60. Konishi T, Watanabe T, Kishimoto J et al. Risk factors for anastomotic leakage after surgery for colorectal cancer: results of prospective surveillance. *L Am Coll Surg* 2006;202:439-444.
61. Alberts JC, Parvaiz A, Moran BJ. Predictive risk and diminishing the consequences of anastomotic dehiscence following rectal resection. *Colorectal Dis* 2003;5:478-482.
62. Millan M, Garcia-Granero E, Flor B et al. Early prediction of anastomotic leak in colorectal cancer surgery by intramucosal pH. *Dis Colon Rectum* 2006;49:595-601.
63. Attard JA, Raval MJ, Martin GR et al. The effects of systemic hypoxia on colon anastomotic healing: an animal model. *Dis Colon rectum* 2005;48:1460-1470.
64. Shandall A, Lowndes R, Young HL. Colonic anastomotic healing and oxygen tension. *Br J Surg* 1985;72:606-609.
65. Sheridan WG, Lowndes RH, Young HL. Tissue oxygen tension as a predictor of colonic anastomotic healing. *Dis Colon Rectum* 1987;30:864-871.
66. Vignali A, Gianotti L, Braga M et al. Altered microperfusion at the rectal stump is predictive for rectal anastomotic leak. *Dis Colon Rectum* 2000;43:76-82