

Univerzita Palackého v Olomouci

Lékařská fakulta

**Mapovanie perfúzie hrubého čreva metódou  
fluorescenčnej angiografie pri nízkej resekcii  
rekta a jej dopad na zníženie anastomotického  
leaku**

Doktorská disertační práce

MUDr. Vladimír Benčurik

Olomouc 2022

Doktorand: MUDr. Vladimír Benčurik  
Doktorský štúdiijný program: Chirurgie  
Školící pracoviště: I. Chirurgická klinika Lékařské fakulty Univerzity Palackého  
a Fakultní nemocnice Olomouc  
Školitel: MUDr. Matej Škrovina Ph.D.

## Podakovanie:

Touto cestou by som chcel poďakovať môjmu školiteľovi prim. MUDr. Matejovi Škrovinovi Ph.D. za vedenie môjho doktorského štúdia a podporovanie pri mojom profesnom raste. V ďalšom rade by som rád poďakoval mojim kolegom z kolorektálneho teamu onkologického centra v Novom Jičíne a to najmä MUDr. Jiřímu Bartošovi, doc. MUDr. Lubomíru Martínkovi Ph.D. a MUDr. Petrovi Andělovi Ph.D. za neoceniteľné pripomienky a rady týkajúce sa chirurgie na teoretickej a praktickej úrovni, ale aj mimo nej, ďalej Františkovi Tóthovi za nasmerovanie a zasvätenie do robotickej kolorektálnej chirurgie, prof. Radimovi Brišovi a Mgr. Lenke Příbylovej za pomoc so štatistickým vyhodnotením výsledkov práce. V neposlednom rade by som rád poďakoval mojej manželke Ive, za jej podporu a trpezlivosť pri mojej 17 ročnej chirurgickej púti.

Prehlasujem, že som dizertačnú prácu vypracoval samostatne pod vedením môjho školiteľa MUDr. Mateja Škrovinu Ph.D. s využitím zdrojov uvedených v súpise literatúry.

MUDr. Vladimír Benčurik

## Úvod

Resekcie rekta s totálnou excíziou mezorekta pre karcinóm stredného a dolného rekta s primárne založenou anastomózou patria medzi technicky najnáročnejšie operácie prevádzané na hrubom čreve v rámci onkologickej kolorektálnej chirurgie. Je to dané anatomickými podmienkami uloženia rekta v úzkom priestore malej panvy. Tieto operačné výkony na extraperitoneálne uloženom rekte sú spojené s mnohými závažnými pooperačnými komplikáciami. Medzi najzávažnejšie komplikácie sa považuje anastomotický leak. Jeho incidencia sa uvádza v rozmedzí 0,5-30 %. Zlyhanie anastomózy následne zvyšuje chorobnosť a úmrtnosť, negatívne ovplyvňuje kvalitu života a zhoršuje prognózu pacientov. Jedným zo základných predpokladov správneho zhojenia anastomózy je dostatočné prekrvenie spájaných črevných segmentov a peroperačná vizualizácia tohoto prekrvenia sa zdá byť kľúčovou. Fluorescenčná angiografia je nová technika zavádzaná do chirurgickej praxe v kolorektálnej chirurgii slúžiaca k vizualizácii prekrvenia vnútrobrušných orgánov. Cieľom práce je zhodnotenie účinnosti metódy fluorescenčnej angiografie s využitím indocyanínovej zelene a jej vplyv na anastomotický leak pri resekciách rekta a analýza ďalších rizikových faktorov anastomotického leaku.

## Súbor pacientov a metodika

Prospektívne zbierané dáta pacientov z obdobia rokov 2015-2019 s miniinvazívnou resekciou rekta pre adenokarcinóm stredného alebo dolného rekta s totálnou excíziou mezorekta s využitím fluorescenčnej angiografie s indocyanínovou zeleňou boli zahrnuté do retrospektívnej analýzy, ktorá bola následne porovnaná s historickou kontrolnou skupinou pacientov operovaných pre rovnakú diagnózu a to miniinvazívne pred zavedením metódy fluorescenčnej angiografie z obdobia rokov 2012-2015. Jednalo sa o vysoko selektívnu skupinu 200 pacientov, ktorí boli operovaní postupne na jednom pracovisku v Komplexnom onkologickom centre Nemocnice AGEL Nový Jičín, a.s. Komplikácie v pooperačnom období boli hodnotené pomocou Clavien - Dindo klasifikácie. Okrem účinnosti fluorescenčnej angiografie s indocyanínovou zeleňou boli štatisticky vyhodnotené ďalšie rizikové faktory anastomotického leaku.

## Výsledky

Pooperačné komplikácie sa vyskytli v 17 % v skupine s fluorescenčnou angiografiou a v 23 % v skupine bez použitia tejto metódy. Letalita bola 0 % v oboch skupinách. U

pätnástich pacientov v skupine s fluorescenčnou angiografiou (15 %) bola resekčná línia posunutá z dôvodu nedostatočnej perfúzie. Výskyt anastomotického leaku bol významne nižší v skupine s fluorescenčnou angiografiou oproti porovnáwanej skupine bez fluorescenčnej angiografie (9 % oproti 19 %,  $p = 0,042$ ,  $\chi^2$  test). Ako ďalšie rizikové faktory pre anastomotický leak v našom súbore boli potvrdené cukrovka ( $p = 0,036$ ) a protektívny faktor aplikácia transanálneho drénu ( $p = 0,032$ ). Z ďalších hodnotených rizikových faktorov anastomotického leaku sme nezistili štatisticky významnú závislosť medzi výskytom leaku a premennými vek, BMI, pohlavie, ateroskleróza, hypertenzia, ischemická choroba srdca, ASA, neoadjuvantná liečba, štádium ochorenia, lokalizácia nádoru, fajčenie či chirurgická technika. Pomocou viacrozmernej analýzy sme zistili, že jediným rizikovým faktorom pre anastomotický leak v našom súbore pacientov je prítomnosť ochorenia cukrovkou ( $p = 0,044$ ).

### **Záver**

Resekcie rekta hrajú zásadnú úlohu pri multimodálnej liečbe kolorektálneho karcinómu. Jednou z najzávažnejších pooperačných komplikácií je anastomotický leak. Našou snahou je eliminovať vznik tejto komplikácie na najnižšiu možnú mieru. K tomu výrazne prispieva zavádzanie nových operačných metód a nových techník do praxe. Analýza účinnosti týchto techník a analýza rizikových faktorov je preto nepostrádateľnou súčasťou práce chirurga. Využitie metódy fluorescenčnej angiografie s indocyanínovou zeleňou na vizualizáciu perfúzie tkaniva pri resekciách rekta s totálnou mezorektálnou excíziou pre karcinóm môže viesť k zníženiu výskytu anastomotického leaku.

### **Kľúčové slová**

Anastomotický leak · Resekcie rekta · Fluorescenčná angiografia · Karcinóm rekta

# **Mapping colonic perfusion by fluorescence angiography in low rectal resection and its impact on anastomotic leak incidence**

## **Summary**

### **Introduction**

Rectal resections with total excision of the mesorectum for middle and lower rectal cancer with primary anastomosis are among the most technically demanding operations performed on the colon in oncological colorectal surgery. This is due to the anatomical conditions of the rectal location in the narrow space of the small pelvis. These surgical procedures on the extraperitoneally located rectum are associated with many serious postoperative complications. The most serious complication is considered to be anastomotic leakage. Its incidence is reported to be in the range of 0.5-30%. Consequently, anastomotic failure increases morbidity and mortality, negatively affects the quality of life and worsens the prognosis of patients. One of the basic prerequisites for proper anastomotic healing is sufficient blood supply to the joined intestinal segments, and preoperative visualization of this blood supply seems to be crucial. Fluorescence angiography is a new technique introduced into surgical practice in colorectal surgery used to visualize intra-abdominal blood supply. The aim of this study is to evaluate the efficacy of fluorescence angiography using indocyanine green and its effect on anastomotic leakage in rectal resections and to analyze other risk factors for anastomotic leakage.

### **Patients and method**

Prospectively collected data from patients undergoing minimally invasive rectal resection for adenocarcinoma of the middle or lower rectum with total excision of the mesorectum using fluorescence angiography with indocyanine green were included in a retrospective analysis. The results were compared with a historical control group of patients operated for the same diagnosis, minimally invasively before the introduction of the fluorescence angiography method, from the period 2012-2015. This was a highly selective group of 200 consecutively patients operated in the Hospital and Complex Oncological Centre of AGEL, Nový Jičín a.s. Complications in the postoperative period were evaluated using the Clavien-Dindo classification. In addition to the efficacy of fluorescence angiography with indocyanine green, other risk factors for anastomotic leakage were statistically evaluated.

## **Results**

Postoperative complications occurred in 17% in the group with fluorescence angiography and in 23% in the group without the use of this method. The lethality rate was 0% in both groups. Fifteen patients in the fluorescence angiography group (15%) had the resection line changed because of inadequate perfusion. The incidence of anastomotic leak was significantly lower in the fluorescent angiography group compared with the comparison group without fluorescent angiography (9% versus 19%,  $p = 0.042$ ,  $\chi^2$  test). Diabetes mellitus ( $p = 0.036$ ) and protective transanal drain (NoCoil) application ( $p = 0.032$ ) were confirmed as additional risk/protective factors for anastomotic leak. Among the other potential risk factors evaluated for anastomotic leak, we found no statistically significant association between the incidence of leak and the variables age, BMI, sex, atherosclerosis, hypertension, coronary artery disease, ASA, neoadjuvant therapy, stage of disease, tumor location, smoking, or surgical technique. Using multivariate analysis, we found that the only risk factor for anastomotic leakage in our patient cohort was the presence of diabetes mellitus ( $p = 0.044$ ).

## **Conclusions**

Rectal resections play an essential role in the multimodal treatment of colorectal cancer. One of the most serious postoperative complications is anastomotic leak. Our aim is to eliminate the incidence of this complication to the lowest possible level. The introduction of new surgical methods and new techniques into clinical practice contributes significantly to this. Therefore, the analysis of the effectiveness of these techniques and the analysis of risk factors is an indispensable part of the surgeon's work. The use of fluorescence angiography with indocyanine green to visualize tissue perfusion in rectal resections with total mesorectal excision for carcinoma may lead to a reduction in the incidence of anastomotic leakage.

## **Keywords**

Anastomotic leak - Rectal resections - Fluorescence angiography - Rectal carcinoma

## Obsah

1. Teoretická časť práce.....	10
1.1 Úvod.....	10
1.2 Karcinóm rekta.....	11
1.2.1 Incidencia kolorektálneho karcinómu a jeho etiológia.....	11
1.2.2 Diagnostika a multimodálna liečba karcinómu rekta.....	12
1.3 Pooperačné komplikácie a anastomotický leak.....	14
1.3.1 Anastomotický leak (dehiscencia anastomózy), definícia.....	15
1.3.2 Rizikové faktory anastomotického leaku.....	17
1.3.2.1 Predoperačné rizikové faktory anastomotického leaku.....	18
1.3.2.2 Peroperačné rizikové faktory anastomotického leaku.....	22
1.3.2.3 Pooperačné rizikové faktory anastomotického leaku.....	24
1.3.3 Dopad anastomotického leaku na onkologické výsledky.....	25
1.3.4 Dopad anastomotického leaku na funkčné výsledky.....	25
1.3.5 Dopad anastomotického leaku na ekonomické zaťaženie zdravotníckeho systému.....	26
1.3.6 Liečba anastomotického leaku.....	26
1.3.7 Súhrn najčastejšie uvádzaných rizikových faktorov pre anastomotický leak po laparoskopической totálnej mezorektálnej excízii.....	26
1.4 Anatomické poznámky k cievnemu zásobeniu kolon pri nízkej resekcii rekta s TME.....	27
1.4.1 Marginálna artéria hrubého čreva.....	28
1.4.2 Arteria colica media.....	28
1.4.3 Arteria colica sinistra.....	29
1.4.4 Vzostupná vetva ľavej kolickej tepny.....	29
1.4.5 Centrálna intermezenterická spojenia.....	31
1.4.6 Súhrn dát cievného zásobenia a odporúčanie pre cievnú disekciu pri resekciách ľavého kolon a rekta, vyplývajúcich z požiadaviek onkologickej radikality.....	33
1.5 Intraoperačné možnosti hodnotenia perfúzie a saturácie tkanív kyslíkom.....	35
1.5.1 Indocyanínová zeleň a fluorescenčná angiografia.....	36
1.5.2 História fluorescenčnej angiografie v medicíne.....	36
1.5.3 Indocyanínová zeleň a princíp fluorescencie.....	36
1.5.4 Technické vybavenie.....	37
1.5.5 ICG-FA a anastomotický leak.....	37
1.5.6 Zavedenie ICG-FA do praxe.....	39



2. Experimentálna časť práce.....	41
2.1 Ciele práce.....	41
2.2. Materiál a metodika.....	41
2.2.1 Súbory pacientov, metodika.....	41
2.2.2 Technické aspekty operácie - štandardizovaný postup.....	44
2.2.3 Dátový protokol hodnotenia perfúzie.....	47
2.2.4 Štatistická analýza.....	47
2.3 Výsledky.....	47
2.3.1 Charakteristika súboru pacientov.....	47
2.3.1.1 Prídružené ochorenia.....	48
2.3.1.2 Charakteristiky nádorového ochorenia.....	50
2.3.2 Operačné dáta.....	52
2.3.3 Pooperačný priebeh.....	54
2.3.4 Štatistická analýza súboru FA-ICG.....	55
2.4 Diskusia.....	61
3. Záver.....	64
4. Literatúra.....	65
5. Zoznam použitých skratiek.....	89
6. Zoznam obrázkov, tabuliek a grafov.....	92
7. Prehľad publikácií a prednášok autora.....	94

## 1. Teoretická časť práce

### 1.1 Úvod

Zhojená anastomóza v kolorektálnej chirurgii znamená pre pacienta kľúč k jeho uzdraveniu. Zlyhanie hojenia zvyšuje chorobnosť a úmrtnosť, negatívne ovplyvňuje kvalitu života a zhoršuje prognózu pacientov (1,2). Implementácia moderných chirurgických techník, úsilie o identifikáciu rizikových faktorov a zlepšenie perioperačnej starostlivosti pomáhajú znižovať výskyt tejto závažnej komplikácie.

Výskyt poruchy hojenia anastomózy, teda anastomotickej netesnosti, alebo anastomotického leaku (AL) sa uvádza v širokom rozmedzí od 0,5 do 30 % (1,2,3,4). Frekvencia anastomotického leaku pri resekciách hrubého čreva s primárne založenou anastomózou sa zvyšuje v aborálnom smere a najvyššie hodnoty ALR (anastomotic leakage rate) sú pre anastomózy na dolnom rekte (2,4).

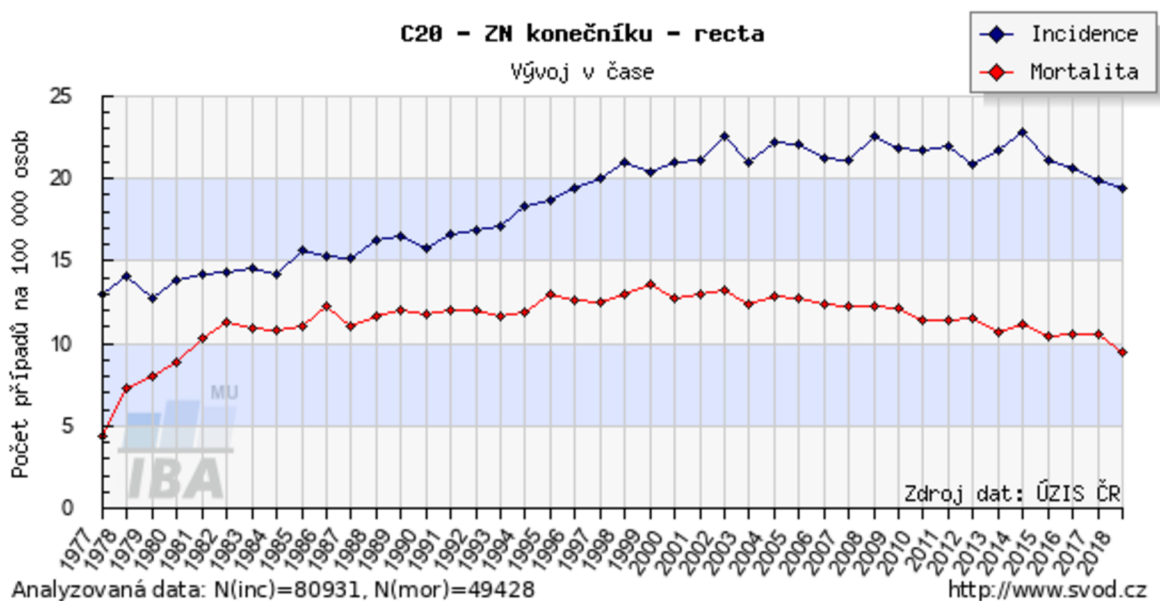
Dostatočné prekrvenie črevných segmentov je predpokladom správneho zhojenia anastomózy. Subjektívne hodnotenie tejto perfúzie nie je presné a môže viesť k určitej miere chybovosti (5-7). Peroperačná vizualizácia tohoto prekrvenia preto môže byť zásadná. Na hodnotenie perfúzie sa dá využiť niekoľko techník. Niektoré sú experimentálne a ich použitie v rutínnej chirurgickej praxi je náročné. Môžu však poskytnúť objektívne hodnotenie perfúzie. Patrí sem napríklad laserová dopplerovská prietokometria alebo spektrofotometrické techniky (8,9).

Fluorescenčná angiografia v blízkom infračervenom spektre s indocyanínovou zeleňou sa v súčasnej kolorektálnej chirurgii javí ako veľmi sľubná, pretože umožňuje ľahko posúdiť vitalitu tkaniva v reálnom čase (4, 11-18). Doposiaľ publikované práce však nepriniesli jednoznačný dôkaz o hodnote tejto metódy. Jednalo sa väčšinou o práce, kde je možné konštatovať metodické nedostatky. Heterogenita skupín pacientov, neporovnateľnosť operačných prístupov a typov výkonov patria k tým najväčším limitom týchto prác. Randomizované štúdie sú zastúpené zriedka a väčšina štúdií je prospektívna (7, 10, 13, 19-21). Valídne závery sú preto obmedzené.

## 1.2 Karcinóm rekta

### 1.2.1 Incidencia kolorektálneho karcinómu a jeho etiológia

Kolorektálny karcinóm (CRC) je tretím najčastejším onkologickým ochorením a štvrtou najčastejšou príčinou úmrtí súvisiacich s rakovinou. Väčšina prípadov CRC je detegovaná v západných krajinách, pričom ich výskyt sa z roka na rok globálne zvyšuje (22). V medzinárodnom porovnaní Česká republika obsadzuje miesta porovnateľné s európskym priemerom. Podľa najnovších dát GLOBOCAN z roku 2018 stojí česká populácia mužov v európskom prehľade na 14. mieste, u žien potom obsadzuje 19. najvyššiu pozíciu v Európe (23). Populačná záťaž je vysoká, ročne je v ČR novo diagnostikovaných okolo 7 700 pacientov s kolorektálnym karcinómom a približne u 3 400 pacientov je následne príčinou smrti. Z posledných údajov SVOD.cz z roku 2018 vyplýva, že v podskupine karcinómu rekta bolo v českej republike diagnostikovaných 20 nových prípadov na 100 000 obyvateľov (24).



Obrázok 1. Vývoj incidencie a mortality nádorov rekta ČR, roky 1977-2019

Pravdepodobnosť vzniku rakoviny hrubého čreva a konečníka je asi 4 % - 5 %, a riziko vzniku CRC je spojené s osobitými črtami akými sú vek, história chronických chorôb a životný štýl. V tomto kontexte môže hrať zloženie črevnej mikróflóry tiež relevantnú úlohu. Dysbióza môže indukovať karcinogézu hrubého čreva prostredníctvom mechanizmu chronického

zápalu. Baktérie, ktoré sú uvádzané ako možný etiologický agens a sú spoluzodpovedné za tento viacfázový proces sú *Fusobacterium* spp, *Bacteroides fragilis* a enteropatogénne *Escherichia coli*. Predmetom výskumu je tiež vplyv vírusov na kancerogézu CRC (26-28).

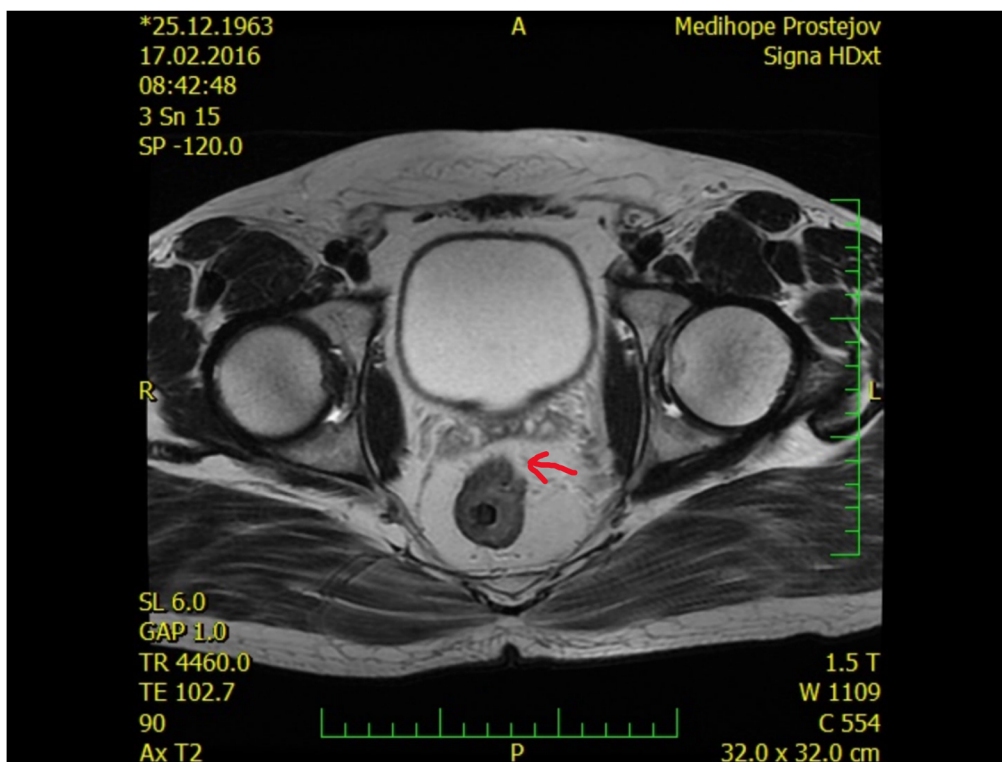
Vznik CRC je spôsobený mutáciami v genóme. Jedná sa o zmeny v úrovni onkogénov, tumor supresorových génov a génov súvisiacich s mechanizmami opravy DNA. V závislosti od typu mutácie môžu byť kolorektálne karcinómy klasifikované ako sporadické (70%), dedičné (5%) a rodinné (25%). Patogénne mechanizmy vedúce k tejto situácii môžu byť zahrnuté do troch typov a to chromozomálna nestabilita (CIN), mikrosatelitná nestabilita (MSI) a fenotyp ostrovného metylátora CpG (CIMP). V rámci týchto typov CRC bolo zistené, že bežné mutácie, chromozomálne zmeny a translokácie ovplyvňujú dôležité dráhy (WNT, MAPK/PI3K, TGF- $\beta$ , TP53). Mutácie génov ako c-MYC, KRAS, BRAF, PIK3CA, PTEN, SMAD2 a SMAD4 môžu byť použité ako prediktívne markery pre prognózu pacienta. Okrem génových mutácií môžu zmeny v ncRNA ako je lncRNA alebo miRNA, tiež prispieť k rôznym krokom procesu karcinogenézy a majú prediktívnu hodnotu ak sa použijú ako onkomarkery. V dôsledku toho sa vyvíjajú rôzne panely génov a mRNA na personalizáciu liečby a zlepšenie prognózy pacientov. Liečba prvej línie CRC je všeobecne multimodálna a závisí na charakteristikách súvisiacich s nádorom a stavom pacienta. Všeobecne liečba kolorektálneho karcinómu zahŕňa chirurgickú liečbu, chemoterapiu, radioterapiu a cieleňú liečbu monoklonálnymi protilátkami typu VEGF a EGFR. Okrem tradičnej chemoterapie sa v súčasnej dobe študuje aj alternatívna terapia (ako protizápalové lieky, probiotiká a lieky na báze zlata) a rovnako imunoterapia na zvýšenie účinnosti liečby a zníženie nežiadúcich vedľajších účinkov (22).

### 1.2.2 Diagnostika a multimodálna liečba karcinómu rekta

Všetci pacienti s de novo diagnostikovaným karcinómom konečníka by mali byť pred chirurgickým zákrokom starostlivo vyšetrení. Malo by byť s istotou známe štádium ochorenia (staging) a presná lokalizácia. Pacient s histologicky potvrdeným karcinómom konečníka by mal mať absolvované pankolonoskopické vyšetrenie pokiaľ je ho možné bezpečne previezť, so zaznamenanou vzdialenosťou spodného okraja tumoru od prechodu sliznice rekta do kože perinea, teda od tzv. anal verge (AV). Pankolonoskopické vyšetrenie nie je vykonané jedine v prípade, že sa jedná o tumor stenotický, pre kolonoskop nepriechodný. Medzi ďalšie stagingové modalita patria CT hrudníka, brucha a panvy s intravenóznym kontrastom, eventuálne PET/CT, s cieľom odhalenia vzdialených metastáz. MRI malej panvy je štandardom k upresneniu

lokálneho nálezu a k posúdeniu uzlinového postihnutia mezorekta. Transrektálna ultrasonografia (TRUS) je využívaná selektívne, najmä v počiatočných štádiách ochorenia (T1,2), pre jej väčšiu senzitivitu oproti MRI v týchto štádiách (30).

Obrázok 2 ukazuje vybraný rez z MRI vyšetrenia malej panvy u 69 ročného muža, ktorý zachycuje tumor stredného rekta, bez uzlinového postihnutia, tumor prestupuje cez vrstvu muscularis propria, infiltruje mezorektum na čísle 12 a nedosahuje k okraju mezorektálnej fascie. Jedná sa o T1 vážený snímok. TNM staging podľa MRI je cT3N0Mx.



*Obrázok 2. Ilustračný snímok z MRI vyšetrenia malej panvy pacienta s adenokarcinómom stredného rekta*

Liečba nemetastazujúceho karcinómu extraperitoneálne uloženého rekta vychádza z doporučených postupov. Rozhoduje o nej najmä štádium ochorenia a liečba často býva multimodálna. Chirurgická liečba je zatiaľ nezastupiteľná. Pre karcinóm stredného a dolného rekta, teda do vzdialenosti tumoru 12 cm od AV, je najčastejšie vykonávaná nízka predná resekcia rekta s totálnou excíziou mezorekta (TME). Alternatívou je TME realizovaná transanálnym prístupom (TaTME) so zachovaním zvieračov. Inou možnosťou je amputácia rekta (APR), kde zachovanie rektálnych zvieračov neumožňuje najčastejšie infiltrácia anatomických štruktúr panvového dna (29,30).

Menej časté sú transanálne endoskopické výkony, a to ESD (endoskopická submukózna disekcia) event. EMR (endoskopická mukózna resekcia). Sú rezervované pre terapiu včasného karcinómu rekta. Z chirurgických transanálnych prístupov, ktoré sa so spomenutými endoskopickými výkonmi významovo prekrývajú sú transanálna excízia (TAE), transanálna endoskopická mikrochirurgia (TEM), alebo transanálna minimálne invazívna chirurgia (TAMIS) či transanálna endoskopická operácia (TEO) (31).

Primárna chirurgická intervencia, resekcia rekta s TME, je štandardom len v prípade, že je zabezpečená radikálna mezorektálna resekcia. Pri uzlinovom postihnutí mezorekta a lokálne pokročilých karcinómoch je indikovaná multimodálna terapia. Je vysoko účinná a zahŕňa rádioterapiu a chemoterapiu. Cieľom neoadjuvantnej liečby je regresia veľkosti nádoru a zmenšenie alebo až vymiznutie suspektne metastatických lymfatických uzlín mezorekta. Výsledkom dobrej odpovede predoperačnej terapie je zníženie štádia ochorenia a zlepšenie možnosti operability karcinómov rekta. Samostatnú kapitolu tvorí intraoperačná rádioterapia, ktorá je rezervovaná pre niektoré operabilné T4 štádiá ochorenia a recidívy, obzvlášť pri riziku pozitivity resekcnej línie. Pooperačná chemoterapia je indikovaná podľa definitívneho histopatologického vyšetrenia a celkového stavu pacienta. Pooperačná rádioterapia je v súčasnosti veľmi limitovaná. Podrobné odporúčenie managementu liečby karcinómu rekta, či už so vzdialenými metastázami alebo bez nich, vychádza z doporučení ESMO (25,29,30).

Konečným cieľom chirurga je s využitím multimodálnej liečby vykonať radikálnu R0 resekciu rekta (mikroskopicky nádor nedosahuje k okrajom resekatu) s kompletnou TME, tak aby sa zabezpečila lokálna kontrola ochorenia a minimalizoval sa výskyt lokálnych recidív (25,29,30).

### 1.3 Pooperačné komplikácie a anastomotický leak

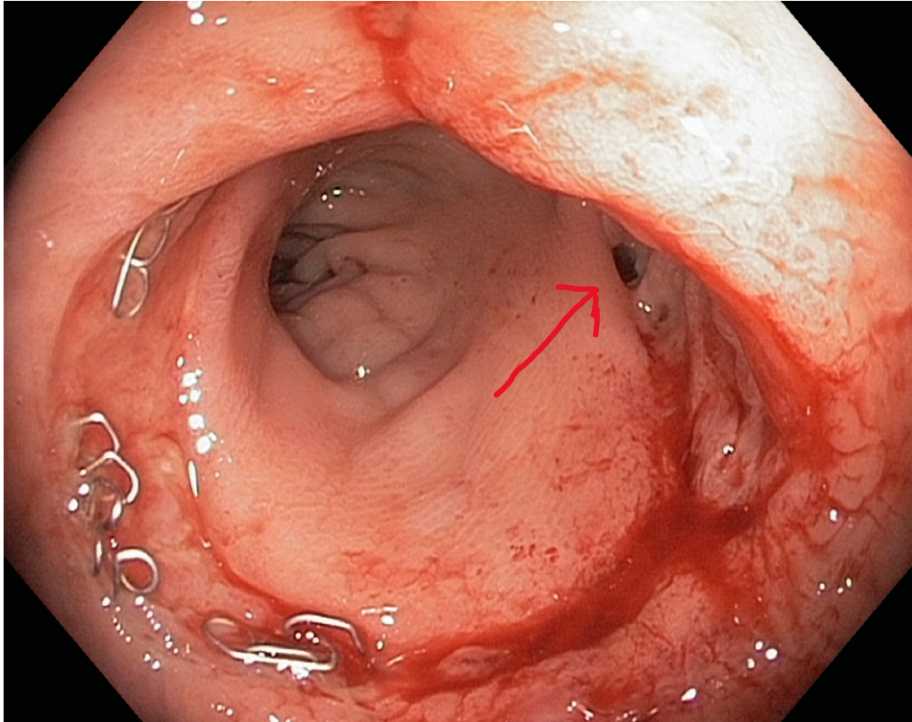
Cieľom štandardizovania operačných postupov či už otvorenej alebo miniinvazívnej chirurgie karcinómu rekta je snaha o dosiahnutie čo najlepších onkologických výsledkov a minimalizovanie pooperačných komplikácií. Pooperačné komplikácie po nízkej prednej resekcii rekta s TME, možno hodnotiť podľa stupňa závažnosti vyplývajúcej z Clavien - Dindo (C-D) klasifikácie (32).

Medzi komplikácie I. stupňa, tj. stupňa komplikácií nevyžadujúcich farmakologickú ani chirurgickú intervenciu, patria napríklad poruchy vyprázdňovania, poruchy ejakulácie, dysúrie, serómy, prípadne drobné dehiscencie rán. Ku komplikáciám II. stupňa C-D klasifikácie, teda komplikáciám vyžadujúcim aktívnu farmakologickú liečbu, patria napríklad črevné obštrukcie, infekčné komplikácie (respiračné, močové), infekcia v rane alebo anastomotický leak nízkeho stupňa A, definovaného podľa medzinárodnej študijnej skupiny pre klasifikáciu karcinómu rekta (33). Medzi závažnejšie komplikácie stupňa III, tj. komplikácie vyžadujúce chirurgickú, endoskopickú alebo radiologickú intervenciu s celkovou narkózou alebo bez nej, patria napríklad krvácanie z anastomózy, presakrálny absces, mechanický ileus, anastomotický leak stupňa B alebo C, rektovaginálna fistula, rektovesikálna fistula alebo komplikovaná fekálna inkontinencia. Nakoniec medzi najzávažnejšie komplikácie IV. stupňa, radíme komplikácie, ktoré sprevádza zlyhanie jedného alebo viacerých orgánov. Môže tu patriť aspiračná pneumónia, strangulačný (cievny) ileus, alebo závažné kardiologické komplikácie (34).

#### 1.3.1 Anastomotický leak (dehiscencia anastomózy), definícia

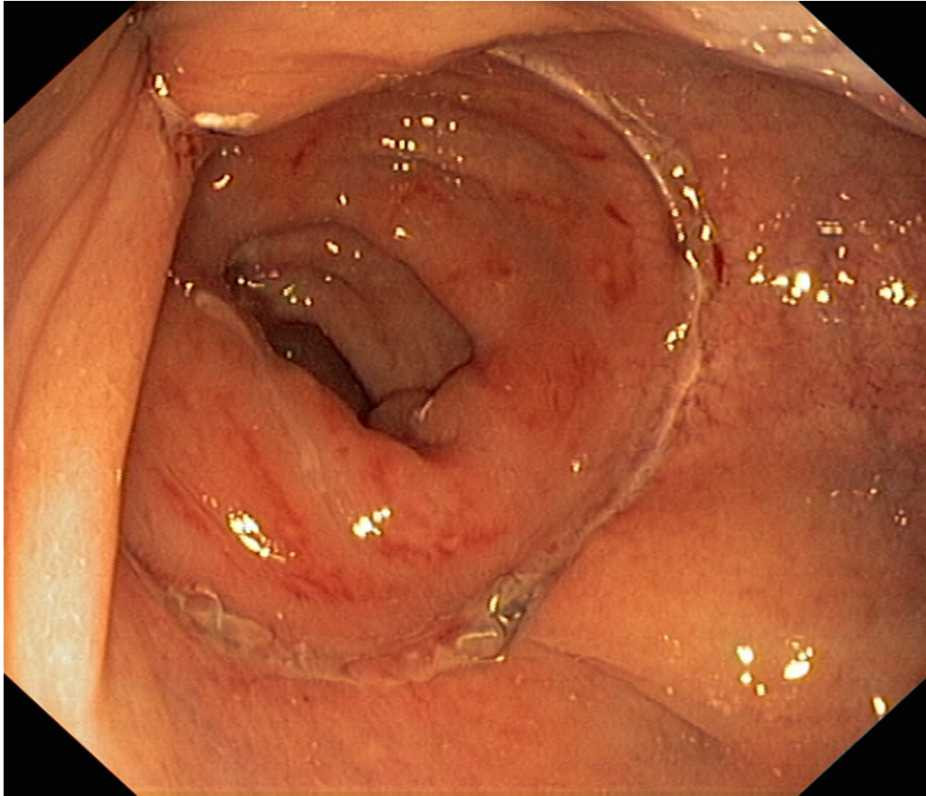
V súčasnosti všeobecne uznávaná definícia anastomotického leaku v kolorektálnej chirurgii navrhnutá medzinárodnou pracovnou skupinou International Study Group of Rectal Cancer znie - anastomotický leak po nízkej prednej resekcii rekta je defekt steny črevnej v mieste anastomózy (vrátane sutury či staplerovej línie neorektálneho rezervoáru) vedúci ku komunikácii medzi intra a extraluminálnym kompartmentom. Za anastomotický leak po nízkej resekcii rekta sa môže považovať aj absces v blízkosti anastomózy v malej panve (33).

Ako každá definícia nemusí ani táto postihovať všetky klinické aspekty tejto komplikácie. Pre akútny stav spojený s defektom v anastomóze je vhodnejšie používať termín akútny leak. Anastomotická fistula, je väčšinou morfa diagnostikovaná v neskoršom období a nemusí byť spojená s klinickou symptomatológiou. Samostatnou kapitolou je presakrálny sinus. Fistula a sinus sú skôr výsledkom akútneho leaku.



*Obrázok 3. Dehiscencia kolorektálnej anastomózy (deformované svorky cirkulárneho stapleru a viditeľná fistula na čísle 2 na ľavom obvode anastomózy), fotografia z endoskopického vyšetrenia pacienta po nízkej resekcii rekta s nízkou kolorektálnou anastomózou na 7. pooperačný deň, zdroj vlastný, gastroenterologické oddelenie nemocnice Nový Jičín Agel a.s.*





*Obrázok 4. Kolorektálna anastomóza zhojená ad integrum, viditeľná línia svoriek, krytá epitelom, fotografia z endoskopického vyšetrenia pacienta po nízkej resekcii rekta s nízkou kolorektálnou anastomózou, 1 mesiac od operácie, zdroj vlastný, gastroenterologické oddelenie nemocnice Nový Jičín Agel a.s.*

### 1.3.2 Rizikové faktory anastomotického leaku

Do procesu hojenia kolorektálnej anastomózy po nízkej resekcii rekta vstupuje celá rada faktorov, ktoré môžu toto hojenie ovplyvniť v kladom aj negatívnom zmysle. Hovoríme o rizikových respektíve protektívnych faktoroch hojenia. Jedná sa o celú radu parametrov týkajúcich sa pacienta ako celkový klinický stav, štádium samotného ochorenia, v tomto prípade štádium karcinómu rekta a liečba s ním spojená, ďalšie pridružené ochorenia, laboratórne ukazovatele, a následne faktory spojené s našou starostlivosťou v jeho perioperačnom období. Tieto faktory sa môžu klasifikovať podľa rôznych kritérií. Systematicky z hľadiska chronológie ich delíme na predoperačné, peroperačné a pooperačné. Vyhľadávanie, štúdium a pochopenie týchto ukazovateľov respektíve rizík je v našom prirodzenom záujme z dôvodu možnosti ich ovplyvnenia. Tieto parametre sú pravidelne vyhodnocované a diskutované, a to nie len na samotných pracoviskách venujúcim sa problematike nízkych resekcií rekta, ale aj medziinštitucionálne, na kongresoch a v odbornej literatúre. Nové vlny

tohoto vyhodnocovania prichádzajú s novými operačnými technikami a možnosťami liečby zavádzanými do praxe.

#### 1.3.2.1 Predoperačné rizikové faktory anastomotického leaku

Medzi predoperačné rizikové faktory anastomotického leaku po nízkej resekcii rekta môžeme zahrnúť parametre týkajúce sa pacienta ako pohlavie, vek, jeho pridružené ochorenia a chronická medikácia, stav jeho výživy, laboratórne parametre, anamnéza návykov ako fajčene, alkohol a prípadne ďalšie, a v neposlednom rade štádium a parametre samotného karcinómu rekta a eventuálne predoperačná chemo/radioterapia.

Mužské pohlavie je v domácej aj zahraničnej literatúre uvádzaný ako nezávislý prediktívny faktor anastomotického leaku (35-37,108). Vplyv mužského pohlavia sa vysvetľuje technicky náročnejším výkonom pri anatomicky úzkej a dlhej panve u mužov, často s objemným mezorektom najmä u obéznych pacientov. Môže ísť však tiež o vplyv rozdielov súvisiacich s hladinou androgénov v črevnej mikrocirkulácii (112).

Záveru vyplývajúce zo štúdií hodnotiacich vek ako nezávislý rizikový faktor anastomotického leaku nie sú jednotné. Niektorí autori uvádzajú ako rizikový faktor vek nad 60 rokov (46), iní vek ako rizikový faktor pre anastomotický leak nepotvrdzujú (35,39). Navyše je používanie mini-invazívnych techník pri operáciách rekta u geriatrickej populácie preukázateľne výhodnejšie (40,41).

Nadváha a rovnako obezita je hodnotená ako nezávislý prediktívny faktor pre AL v prácach mnohých autorov, líšia sa však v konkrétnych hodnotách rizikového BMI (Body Mass Index). Mäkelä a kol. (42) uvádzajú BMI nad 27 a Qu a kol. (35) dokonca BMI nad 25 ako nezávislý rizikový faktor (RF) pre AL. V iných prácach nedosahuje faktor obezity nezávislej predikcie, pozorujeme len zvýšený výskyt leaku. Namiesto BMI môžu predpovedať riziko AL obvod pásu a pomer pás/boky (195). Okrem toho meranie plochy viscerálneho tuku môže byť pri predpovedaní AL po laparoskopickej operácii citlivejšie ako BMI (196).

Váhový úbytok, hypoproteinémia, hypoalbuminémia sú často uvádzané ako rizikové faktory AL nie len pre črevné resekcie (43-49). Autori Kang a kol. na veľkom súbore pacientov ukázali, že váhový úbytok, malnutrícia a minerálová dysbalancia vedie k poruche hojenia anastomóz (50). Niektoré práce však uvádzajú, že napríklad hraničná hodnota

hypoalbuminémie pod 35 g/l nebola významným rizikovým faktorom pre AL (35). Napriek výsledku tejto metaanalýzy hodnotenie nutričného stavu a eventúalna nutričná predoperačná intervencia môže pozitívne ovplyvniť hojenie črevnej anastomózy (51). V prípade výraznej malnutrície pacienta by mal chirurg zvažovať primárnu anastomózu so založením protektívnej stómie alebo resekciu bez primárnej anastomózy (Hartmannova operácia).

Metaanalýza ôsmich RCT uvádza, že kombinácia predoperačnej črevnej dekontaminácie s perorálnymi antibiotikami a perioperačnými intravenóznymi antibiotikami znižuje počet pooperačných infekcií vrátane AL v porovnaní s použitím samotných intravenózných antibiotík (93). Iná randomizovaná štúdia ukázala, že intravenózne plus perorálne antibiotiká (cefmetazol, kanamycín a metronidazol) významne znížili riziko infekcie v mieste operácie (SSI) v porovnaní so samotnými intravenóznymi antibiotikami (7,3 % oproti 12,8 %,  $P = 0,028$ ), zatiaľ čo v miere výskytu AL sa nezaznamenal žiadny významný rozdiel (197).

Chronická medikácia pacientov podstupujúcich nízku resekciu rekta pre karcinóm a jej vzťah k anastomotickému leaku bola predmetom mnohých štúdií. K liekom s najväčším potencióalným vplyvom na hojenie anastomózy patria jednoznačne kortikosteroidy, imunosupresíva, niektoré nesteroidné antiflogistiká a monoklonálne protilátky. Jedná sa najmä o pacientov trpiacich závažným chronickým ochorením alebo onkologickým ochorením vyžadujúcim vyššie dávky týchto liekov, alebo ich kombináciu napríklad u pacientov po transplantácii orgánov užívajúcich súčasne kortikosteroidy a imunosupresíva (52-59).

Chirurgické práce zaoberajúce sa hojením črevných anastomóz študujú fajčenie ako jeden z rizikových faktorov pomerne podrobne vzhľadom k celkovému nepriaznivému pôsobeniu fajčenia na ľudský organizmus (36,43,44,60). Študovaný bol nie len vplyv aktívneho fajčenia v predoperačnom a pooperačnom období, ale aj vplyv časového odstupe od udaného ukončenia fajčenia (61). V súčasnosti doporučený interval vynechania fajčenia je 4-8 týždňov pred operáciou (51).

Vplyv alkoholu ako rizikového faktoru na hojenie črevných anastomóz nie je jednoznačný (36). Niektoré štúdie ale podporujú jeho neblahý vplyv (60). Veľké množstvo konzumovaného alkoholu môže ukazovať na zlý stav výživy.

Kardiovaskulárne choroby, diabetes, metabolické choroby či hypertenzia sú najčastejšie ochorenia, ktoré postihujú pacientov podstupujúcich resekciu rekta. Ich výskyt vo vzťahu k veku populácie často koreluje s výskytom kolorektálneho karcinómu. Tieto ochorenia následne v určitej miere môžu tiež ovplyvňovať hojenie črevnej anastomózy (2,38,42,43,62).

Diabetes je niektorými autormi uvádzaný ako rizikový faktor pre AL (2,63), iní autori však toto nepotvrdili (7,69). Kardiovaskulárne ochorenia a choroby pľúc sú tiež v súvislosti s anastomotickým leakom podľa niektorých možné rizikové faktory (64).

Choroby obličiek a renálna insuficiencia pri akútnych výkonoch môžu podľa niektorých autorov negatívne ovplyvniť hojenie anastomózy (65,66) a u pacientov v dialyzačnom programe je niekedy doporučované sa primárnej anastomóze úplne vyhnúť alebo jej prevedenie dobre zvážiť (65,67,68).

Pre lepšie posúdenie kumulatívneho vplyvu pridružených ochorení bol vytvorený Charlsonov index komorbidity (194). V práci autorov Trencheva a kol. analyzovali modifikácie tohoto indexu pri zohľadnení nie len kumulatívneho efektu, ale aj závažnosti jednotlivých pridružených ochorení (70). Súvislosť s rizikom leaku zatiaľ spoľahlivo potvrdená nebola.

Unicentrické práce študujúce potencionálny vplyv predoperačne patologických hodnôt krvných testov obsahujú väčšinou menší počet pacientov a nezohľadňujú obvykle multifaktorálnu etiológiu vzniku anastomotických leakov. Recentné metaanalýzy a multicentrické štúdie súvislosť anémie a anastomotického leaku respektíve urémie a bilirubinémie a anastomotického leaku nepotvrdili (35,36). Problematika anémie je komplexnejšia vzhľadom k odklonu od perioperačného podávania transfúzií z dôvodu imunokompromitujúceho účinku a rizika zhoršenia celkových výsledkov liečby karcinómu rekta.

Pri uzlinovom postihnutí mezorekta a lokálne pokročilých karcinómoch je indikovaná multimodálna terapia. Je vysoko účinná a zahŕňa rádioterapiu a chemoterapiu. Cieľom neoadjuvantnej liečby je regresia veľkosti nádoru a zmenšenie alebo až vymiznutie suspektne metastatických lymfatických uzlín mezorekta. Výsledkom dobrej odpovede predoperačnej terapie je zníženie štádia ochorenia a zlepšenie možností operability karcinómov rekta. Predoperačná rádioterapia (RT) s konkomitantnou chemoterapiou (CRT) alebo bez nej je indikovaná pri uzlinovom postihnutí mezorekta a lokálne pokročilých karcinómoch, po ktorej nasleduje

operácia (TME). Táto terapeutická modalita môže znížiť mieru lokálnej recidívy (71). Rádioterapia má však negatívne dopady na kvalitu tkanív, poškodzuje bunčné štruktúry, akcentuje apoptózu (72). Dochádza pri nej k mikrovaskulárnym zmenám, fibróze a alterácii rastových faktorov (73). Tieto zmeny následne ovplyvňujú proces hojenia tkanív. Mnohé unicentrické aj multicentrické štúdie uvádzajú negatívny vplyv predoperačnej rádioterapie na anastomotický leak (35,74-78). Väčšina chirurgov vykonáva dočasnú stómiu s cieľom minimalizovať následky AL u pacientov, ktorí dostali predoperačnú CRT alebo RT. Predoperačná chemoterapia je dobre známym rizikovým faktorom AL (35). Mechanizmus, ktorý je základom tejto súvislosti, však nie je dostatočne objasnený. Používanie antiangiogénnych látok zvyšuje riziko AL. V prvých štúdiách skúmajúcich bevacizumab (Avastin), humanizovanú protilátku proti vaskulárnemu endotelovému rastovému faktoru, bolo zaznamenaných niekoľko pacientov s perforáciou čreva (78). Predpokladaným mechanizmom tejto perforácie je arteriálna mikrotromboembolizácia vedúca k ischémii čreva. Rovnaký mechanizmus môže spôsobiť na vznik AL v neskoršom pooperačnom období.

Veľkosť nádoru nad 3 cm resp. nad 4 cm ako nezávislý rizikový faktor anastomotického leaku je uvádzaný skôr sporadicky (79,80). Oveľa častejšie je študovaná súvislosť so štádiom tumoru a vzdialenosti nádoru od anal verge. Štádium III (36) a vyššie podľa TNM klasifikácie (83) je podľa niektorých autorov nezávislým rizikovým faktorom pre anastomotický leak (66,81,82). V metaanalýze autorov Qu a kol. založenej na údajoch veľkého počtu (4 500) pacientov však toto potvrdené nebolo (35). Naopak, mnohí autori sa zjednocujú v názoroch podľa ktorých, čím je nádor respektíve anastomóza uložená bližšie k AV, tým je riziko anastomotického leaku vyššie (63,66,76,83-85). Shogan a kol. uvádzajú, že pri vzdialenosti anastomózy do 5 cm od AV je riziko leaku až 6,5x vyššie (86). Autori to vysvetľujú tým, že distálne uložené anastomózy majú vyššie riziko napätia v anastomóze a nedostatočnú perfúziu.

Z operácií prevedených v predchádzajúcom období predstavujúcich riziko pre hojenie črevnej anastomózy sú najviac významné cievne výkony na aorte, ktoré by mohli ovplyvniť perfúziu hrubého čreva. Ostatné výkony prevádzané v predchorobí môžu síce predĺžiť operačný čas, ale riziko anastomotického leaku nezvyšujú (35).

Mechanická príprava kolon pred nízkou resekciou rekta je zaužívaná štandardná technika. Napriek tomu niektoré pracoviská a metaanalýzy udávajú rovnaké výsledky v incidencii AL bez použitia štandardnej prípravy (87-91). Selektívna črevná dekontaminácia

viedla v niektorých prácach k zníženiu ALR (92-94). Tieto sľubné výsledky však zatiaľ nevedli k väčšiemu rozšíreniu tejto predoperačnej techniky. Výsledky americkej štúdie na danú problematiku, ktorá sa opiera o dáta 8000 pacientov z národného registra, rovnako potvrdili pozitívny vplyv predoperačnej mechanickej a antibiotickej prípravy (95).

### 1.3.2.2 Peroperačné rizikové faktory anastomotického leaku

Medzi peroperačné rizikové faktory anastomotického leaku môžeme zahrnúť faktory spojené so samotným operačným výkonom, ale aj faktory spojené s vedením celkovej anestézie.

Epidurálna anestézia v rámci ERAS protokolu (Enhance Recovery After Surgery) bola skúmaná vo viacerých prácach ako možný rizikový faktor AL v súvislosti s vplyvom na motilitu čreva. Táto súvislosť však jednoznačne potvrdená nebola (96-98). Reštrikcia tekutín a goal - directed princíp managementu peroperačne podávaných tekutín je rovnako predmetom štúdií hodnotiacich vplyv objemovej nálože na pooperačné výsledky. Jednoznačná súvislosť medzi anastomotickým leakom a voľnejším či prísnejším managementom objemovej nálože peroperačne podávaných tekutín však tiež preukázaná nebola (2,99-102).

Opačný vzťah bol však dokázaný pri peroperačne podávaných inotropikách z dôvodu hypotenzie a to počas výkonu a aj po jeho skončení. Udávané riziko leaku je zvýšené 3x (103). Operujúci chirurg na základe týchto skutočností môže zvážiť založenie primárnej anastomózy a protektívnej ileostómie. Zvýšenie saturácie krvi kyslíkom perioperačne by mohlo prispieť k poklesu ALR (104). Pokles saturácie krvi kyslíkom, napríklad pri hypotermii s indukovanou vasokonstrikciou, naopak ako rizikový faktor anastomotického leaku preukázaný nebol (105).

Podávanie transfúzií peroperačne z dôvodu krvnej straty potvrdili viacerí autori ako významný rizikový faktor pre anastomotický leak (35,36,38,42,66,76). Krvná strata býva spojená s obtiažnejším operačným výkonom a môže navýšiť riziko poruchy hojenia kolorektálnej anastomózy (2).

Medzi často študované rizikové operačné techniky patrí mini-invazívna verus otvorená chirurgia, vysoký verus nízky podváz AMI (Arteria Mesenterica Inferior), technika šitia anastomózy, využitie drenáže, zakladanie protektívnej ileostómie, pertubácia anastomózy a kontaminácia brušnej dutiny.

Miniinvazívna chirurgia z anglického *minimally invasive surgery* zahŕňa laparoskopickú a robotickú operatívu, ktorá je pre svoje nesporné výhody zavádzaná do liečby kolorektálneho karcinómu v onkologických centrách naprieč Európou. Na tému vplyvu miniinvazívnej chirurgie na riziko AL bolo publikovaných mnoho prác. Porovnávajú otvorenú a laparoskopickú techniku, ako aj laparoskopickú a robotickú techniku alebo všetky tri súčasne.

Z uvedených analýz vyplýva, že operačný prístup či už otvorený alebo minimálne invazívny nemá vplyv na hojenie anastomózy a nezvyšuje ani neznižuje riziko anastomotického leaku (85,35,106-111).

Vitalita anastomozovaných črevných segmentov závisí od ich prekrvenia. Z toho dôvodu niektorí autori odporúčajú podváz AMI nad odstupom ľavej kolickej tepny s predpokladom väčšieho krvného tlaku na resekovanom okraji čreva pri zachovanom rozsahu lymfadenektómie. Z metanaanalýzy Trencheva a kol. vyplýva kladný vplyv výšky podväzu AMI na hojenia anastomózy (70).

Výsledkom rekonštrukcie kontinuity GIT (GastroIntestinálny Trakt) po nízkej resekcii rekta je anastomóza, ktorá môže byť ručne šitá alebo mechanická (s využitím stapleru). Podľa orientácie sú spájané črevné segmenty koniec ku koncu (*end to end*) alebo stranou ku konci (*side to end*) alebo s využitím J pouch rezervoáru, či s doplnením transverzálnej koloplastiky. Technické prevedenie anastomózy je predmetom analýz už veľa rokov. Homogenizácia postupu prišla so zavedením mechanických staplerov, ktoré sú v súčasnosti preferované pred ručne šitými anastomózami. Výnimku tvoria intersfinkterické resekcie pre ultranízko uložené karcinómy. Tu autori preferujú ručne šité transanálne prevádzané anastomózy jednotlivými stehmi. V systematickom prehľade z roku 2012 nie je rozdiel v incidencii leaku medzi anastomózou ručne šitou či staplerovou (113). V prípade ručne šitej anastomózy nie je rozdiel v umiestení stehov a v počte vrstiev (114). Nebola zaznamenaná súvislosť medzi AL a orientáciou anastomózy koncom ku koncu alebo stranou ku koncu (112). Nebol zaznamenaný rozdiel pri použití cirkulárnych staplerov rôzneho priemeru (35). Metaanalýza autorov Rondelli et.al. týkajúca sa uvoľnenia slezinatej flexúry s cieľom ovplyvnenia ťahu na anastomózu rovnako ukázala, že jej prevedenie alebo neprevedenie neovplyvňuje incidenciu anastomotického leaku (193).

Medzi peroperačné komplikácie pri resekciách rekta sa ďalej radia poranenie tenkého alebo hrubého čreva s kontamináciou operačného poľa a poranenie iného orgánu (močovod, pankreas, žalúdok, pečeň, oblička, slezina). Komplikáciou môže byť taktiež poranenie hrubého čreva pri neopatrnej manipulácii s cirkulárnym staplerom pri konštrukcii anastomózy alebo zlyhanie stapleru. Rovnako rizikové sú technické chyby pri používaní stapleru, akými sú nedotiahnutie stapleru, nedostatočný tzv. prefireing (podržanie dotlačeného staplera pred odpálením), vyšší počet použitých staplerových nábojov (viac ako dva) s predlžovaním resekčnej línie pri transekcii rekta, alebo aj zvolenie nevhodnej výšky svoriek stapleru. Samotná technika bi-staplerovej anastomózy je považovaná za rizikový faktor anastomotického leaku a to z dôvodu kríženia staplerových línií (35). Všetky tieto uvedené faktory môžu priamo alebo nepriamo pôsobiť na hojenie anastomózy či spôsobiť jej zlyhanie.

### 1.3.2.3 Pooperačné rizikové faktory anastomotického leaku

K pooperačným rizikovým faktorom anastomotického leaku patrí zavedenie drénov, a to vnútrobrušných či transanastomotických, vyvedenie stómií, a rovnako je študované aj pooperačné podávanie analgetík.

Intraabdominálne zavedený drén do malej panvy k odvedeniu sekrécie, v pooperačnom období po chirurgickom výkone obnažujúcom retroperitoneum v pomerne veľkom rozsahu je zavedeným postupom väčšiny pracovísk. Zavedenie ERAS protokolu so snahou vyhnúť sa drenáži s cieľom urýchlenia vertikalizácie pacienta prinieslo nový pohľad. Výsledky analýz hľadajúcich súvislosť medzi drenážou panvy a anastomotickým leakom sú nejednoznačné, aj keď recentné metaanalýzy využitie drénu preferujú (35, 115).

Transanálna drenáž sa úspešne používa pomerne často. Jej cieľom je zníženie intraluminálneho tlaku v čreve, ktoré má chrániť hojacu sa nízku anastomózu pri obnove činnosti zažívacieho traktu. Z metaanalýzy publikovanej Wangom a kol. na súbore 909 pacientov využitie transanálnej drenáže znížilo AL o 8,5% (116). Aj z výsledku iných prác je zrejmý rovnaký efekt a tak sa dá povedať, že sa transanálna drenáž podieľa na znižovaní incidencie AL pri nízkej resekcii rekta (117).

Úloha protektívnej kolostómie či ileostómie spočíva v znížení dôsledkov úniku črevného obsahu mimo črevný lúmen a redukcia incidencie panvovej sepse (118,119).



Protektívna stómia po nízkej resekcii rekta bola v niektorých štúdiách preukázaná ako nezávislý ochranný alebo protektívny faktor anastomotického leaku (36,120,121). V mnohých ďalších štúdiách však tento vplyv potvrdený nebol (122-124).

V preferovanej pooperačnej analgetizácii u pacientov po nízkej resekcii rekta pretrváva odklon od podávania opiátových preparátov. Dôvodom je vyhýbanie sa ich nežiaducim účinkom a urýchlenie pooperačnej rehabilitácie. Preferuje sa podávanie nesteroidných antiflogistík (NSAID) či inhibítorov cyklooxygenázy 2. Súvislosť medzi navýšením NSAID a rizikom vzniku AL v metaanalýze autorov Burtona a kol. preukázaná nebola (125).

### 1.3.3 Dopad anastomotického leaku na onkologické výsledky

Podľa viacerých autorov má anastomotický leak a jeho následná liečba negatívny vplyv na onkologické výsledky. Príčinou je oddialenie následnej onkologickej liečby (126) a navýšenie rizika vzniku lokálnych recidív alebo vzdialených metastáz. Dôsledkom je zhoršenie celkového prežívania (OS) a prežitia bez známk ochorenia (DFS) (127-131). Existujú však aj práce, kde anastomotický leak nemá vplyv na onkologické výsledky a neovplyvňuje riziko recidív (36,122). Nutné je pritom rozlišovať medzi symptomatickým a asymptomatickým leakom. U pacientov, u ktorých dôjde k oddialeniu onkologickej systémovej liečby v dôsledku liečby AL, dochádza k zhoršeniu celkových výsledkov ako je DFS a OS.

### 1.3.4 Dopad anastomotického leaku na funkčné výsledky

Samotná nízka resekcia rekta z anatomicko - funkčného pohľadu významne narušuje defekáciu pacientov, ktorí majú často a vo významnej miere ovplyvnený život v jednej zo základných potrieb (132). Porucha hojenia anastomózy tento stav ešte zhoršuje. Vznik striktúr či stenóz anastomóz v skoršom či neskoršom období od tejto komplikácie je dôvodom ďalších intervencií. Patria sem dilatácie stenotických anastomóz a vzácnejšie re-resekčné operácie. V krajnom prípade sa prevádzajú pôvodné sfinkter zachovné operácie na amputačné zákroky s terminálnou kolostómiou. Vynúteným riešením môže byť vyvedenie derivačnej stómie najčastejšie na kolon transversum (133,134).

### 1.3.5 Dopad anastomotického leaku na ekonomické zaťaženie zdravotníckeho systému

Cena za pobyt na jednotkách intenzívnej starostlivosti, či cena za predĺžený pobyt v nemocnici pre komplikovaný priebeh, či následné re-hospitalizácie a náklady na komplexné liečenie anastomotického leaku sú vysoké, a to v niekoľko násobku základnej ceny nižšej resekcie rekta pri nekomplikovanom priebehu (5,6,42,81,135-139). Dôsledkom toho je veľká snaha o minimalizovanie tejto komplikácie.

### 1.3.6 Liečba anastomotického leaku

Anastomotický leak je najčastejšie klasifikovaný podľa Medzinárodnej študijnej skupiny pre rektálne karcinómy (33). Jeho liečba pritom túto klasifikáciu definuje. Anastomotický leak klasifikovaný ako stupeň A je anastomotický leak, ktorý nemá za následok žiadnu zmenu v liečbe pacientov. Leak stupňa B si vyžaduje aktívny terapeutický zásah, dá sa však zvládnuť bez relaparotómie či relaparoskopie. Leak stupňa C spomínané reoperácie naopak zahŕňa.

Šanca na zachovanie funkčných zvieračov po operačnej revízii pre anastomotický leak je veľmi obmedzená. Na začiatku roku 2000 bola zavedená endoluminálna vákuová terapia (EVT) (Endosponge®) na liečbu presakrálnych abscesov. Jej princípom je vyčistiť presakrálnu dutinu, vyvolať jej zmenšenie a zabrániť rozvoju chronického sínusu (140). Doteraz bolo publikovaných niekoľko prác, recenzií a metaanalýz či kazuistík so sľubnými výsledkami (141 - 153). Z tohoto dôvodu je metóda preferovaná na väčšine pracovísk, ktoré majú snahu o sfinkter zachovný terapeutický zásah pri liečbe anastomotického leaku.

Alternatívnou liečbou alebo pokiaľ nie je podtlaková terapia dostupná je transanálna revízia s drenážou takto vzniknutej dutiny s predhradenou stómiou, alebo revízia rozpojením tráviacej rúry v anastomóze s vyšíťím terminálnej kolostómie s amputáciou rekta.

### 1.3.7 Súhrn najčastejšie uvádzaných rizikových faktorov pre anastomotický leak po laparoskopickej totálnej mezorektálnej excízii

V metaanalýze venovanej laparoskopickej resekcii rekta boli zistené tieto nezávislé rizikové faktory anastomotického leaku. Mužské pohlavie, BMI  $\geq$  25, ASA > II, veľkosť

tumorov nad 5 cm, predoperačná chemoradioterapia, dlhší operačný čas medzi 200-300 min, použitie troch a viac zásobníkov lineárneho stapleru pri transsekcii rekta, peroperačné podanie transfúzie, krvná strata väčšia ako 100 ml a anastomóza vo vzdialenosti do 5 cm od análneho okraja. Čo sa týka ostatných rizikových faktorov, drenáž panvy bola spojená s nižším výskytom anastomotického leaku a trend k nižšiemu výskytu leaku bol aj v prípade využitia transanálnej drenáže. Nesignifikantná pre AL sa ukázala výška podväzu dolnej mezenterickej tepny (AMI), založenie protektívnej stómie, dĺžka prvého zásobníka lineárneho stapleru a priemer cirkulárneho stapleru (35). Iná metaanalýza hodnotiaca mobilizáciu slezinatej flexúry s cieľom zníženia ťahu na anastomózu rovnako ukázala, že jej prevedenie alebo neprevedenie neovplyvňuje incidenciu anastomotického leaku (193).

V klinickej praxi je možné považovať za rizikového pacienta muž, po neoadjuvantnej CHRT, ktorý vyžaduje TME s bi-staplerovou anastomózou. Toto je pre väčšinu pracovišťa indikáciou k derivačnej ileostómii.

#### 1.4 Anatomické poznámky k cievnemu zásobeniu kolon pri nízkej resekcii rekta s TME

Cievne zásobenie ľavého kolon a rekta tvoriacich proximálnu a distálnu časť budúcej anastomózy je ovplyvnené samotnou resekciou celkom zásadne. Vyplýva to z onkologických požiadaviek na radikalitu výkonu, odstránenie rekta a sigmoidea s tukovolymfatickým tkanivom (TME a s cievnym pediklom AMI).

Po nízkej resekcii rekta je distálna resekčná línia respektíve pahýl rekta vaskularizovaný cestou a. rektalis inferior, ktorá je vetvou a. pudenda interna, ktorá je viscerálnou vetvou a. iliaca interna. Tieto tepny pri resekcii rekta nie sú ovplyvnené. Preto aj krvný tlak v na distálnej resekčnej línii na distálnom rekte nie je významne ovplyvnený.

Do prekrvenia okraju čreva na proximálnej resekčnej línii naopak vstupuje systém kolaterál cievneho zásobenia slezinatej flexúry, respektíve cievne spojenia kolon transverzum a ľavého kolon. Poznanie týchto cievnych arkád je kľúčové, pretože pri podväze AMI vstupuje do prekrvenia kolon descendens resp. kolon sigmoideum arteria mesenterica superior (AMS). V historických ale aj v súčasných anatomických a chirurgických prácach sa objavujú termíny ako Drumondova arkáda, Riolanova arkáda, meandrujúca mezenterická artéria či Vileminov oblúk. Sú nimi pomenované spojky medzi povodím AMS a AMI. Vzhľadom na variabilitu anatómie pacientov a z toho plynúcu nekonštantnosť týchto spojkových artérií dochádza v písomníctve zaoberajúcom sa touto problematikou k rozdielnym záverom vyplývajúcim jednak z heterogenity pomenovaní týchto spojiek a následne aj v ich percentuálnom zastúpení.

Zo systematického prehľadu literatúry (198) je zrejmé, že termíny "Riolanov oblúk", "okrajová Drummondova artéria", "meandrujúca mezenterická artéria" a "Villemínov oblúk" by sa už v odbornej literatúre nemali používať. Anatomické štruktúry, ktoré sa podieľajú na vzniku intermezokolických spojení v slezinatej flexúre sú marginálna artéria, ľavá vetva strednej kolickej artérie, vzostupná vetva ľavej kolickej artérie a množstvo centrálnych spojení vychádzajúcich z počiatku IMA a/alebo SMA.

#### 1.4.1 Marginálna artéria hrubého čreva

Medzinárodné anatomické označenie marginálnej artérie (alebo marginálneho oblúka) je arteria marginalis coli (MA). Analýzou literatúry môžeme nájsť mnoho synonym, ako napríklad "marginálna artéria Drummond", "hlavná artéria", "primárna artéria", "paralelná artéria" alebo "parakolická artéria". Všetky tieto označenia opisujú kontinuálny arteriálny kanál lemujúci kolickú stenu medzi cékom a rektosigmoidálnym spojením, s kalibrom pohybujúcim sa od 2,5 do 3 mm. Marginálna artéria sa nachádza približne 2,5 cm od mezokolickéj strany hrubého čreva. Priame tepny, ktoré vychádzajú kolmo z MA vaskularizujú stenu hrubého čreva. Marginálna artéria predstavuje periférne intermezokolické spojenie. Mnohí autori považujú MA za konštantnú a vždy prítomnú (prevalencia 100 %), spájajúcu arteria colica media (MCA) a arteria colica sinistra (LCA) na úrovni slezinatej flexúry (199).

#### 1.4.2 Arteria colica media

Arteria colica media je dôležitou tepnou transversálneho mezokolického cievneho systému. Tvorí pravý a ľavý pilier marginálnej tepny (199). MCA vychádza z hornej mezenterickej tepny na úrovni prvej jejunálnej tepny. Jej kaliber sa pohybuje od 2,2 do 3,5 mm. MCA vstupuje do pravej časti mezokolon transversum a po variabilnej vzdialenosti sa delí na 2 vetvy. Pravá vetva MCA smeruje k hepatálnej flexúre a anastomozuje s ascendentnou vetvou pravej kolickej tepny a/alebo ileokolickou tepnou (ak pravá kolická tepna chýba). Ľavá vetva MCA prebieha cez mezokolon transversum smerom k slezinatej flexúre a anastomozuje s ascendentnou vetvou ľavej kolickej tepny, čím vytvára ľavý pilier (alebo ľavú časť) marginálnej tepny. Ľavá vetva MCA je v porovnaní s pravou vetvou dlhá a pravidelná. Spojenie a kontinuita ľavej vetvy MCA s ascendentnou vetvou LCA sa považujú za kvázi konštantné, avšak existujú niektoré prípady, keď dochádza k prerušeniu marginálnej artérie na tejto úrovni (Griffithov bod) (200). Ak chýba vzostupná vetva LCA, ľavá vetva MCA môže dosiahnuť ľavý

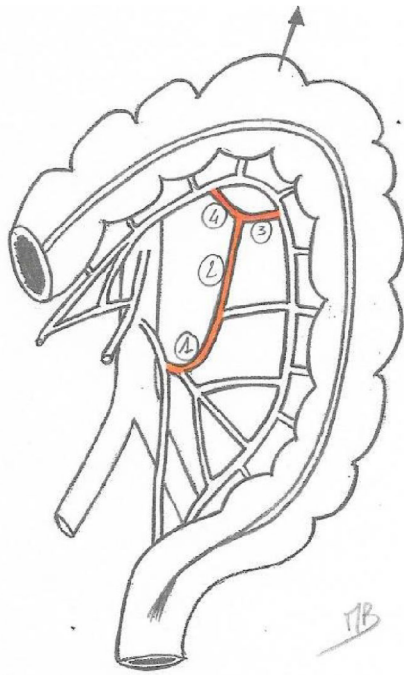
kolický uhol a ľavú kolickú tepnu (výskyt 7 %) (199). Nedávno Miyake et al (201) opisali akcesórnu strednú kolikovú artériu (AMCA) ako vyživovaciu artériu pre ľavostrannú časť hrubého čreva. AMCA existovala v 36,4 % prípadov a vychádzala z hornej mezenterickej tepny. Frekvencia prítomnosti AMCA súvisela so vzorom vetvenia LCA a bola častejšia, keď LCA chýbala (201). MCA chýba v priemere v 5 % prípadov (v literatúre od 2 do 22 %) (199). V týchto prípadoch je vaskularizácia priečného hrubého čreva zabezpečená pravou kolickou artériou a "výraznou" alebo prominujúcou marginálnou artériou.

#### 1.4.3 Arteria colica sinistra

Podľa mnohých autorov je ľavá kolická artéria (LCA) jedinou tepnou, ktorá je konštantne prítomná pri vaskularizácii ľavého hrubého čreva. Iní autori však opisali neprítomnosť LCA v 6 % prípadov (199). LCA vychádza z dolnej mezenterickej tepny, 4-6 cm od ľavého okraja tela stavca L4. Môžeme popísať dva druhy odstup: izolovaný odstup z kolosigmoidálneho kmeňa (80 %) alebo odstup "vo vetvách" (202). Jeho priemerná dĺžka je 15,6 cm s kalibrom pohybujúcim sa od 1,9 do 3 mm (199). Spočiatku prebieha LCA priečne vľavo; potom križuje dolnú mezenterickú žilu a delí sa na dve vetvy. Zostupná vetva anastomozuje s hornou sigmoidálnou artériou, aby vaskularizovala kolon descendens a sigmoideum. Vzostupná vetva LCA vystupuje do slezinatej flexury a tvorí ľavý pilier marginálnej artérie na tejto úrovni.

#### 1.4.4 Vzostupná vetva ľavej kolickej tepny

Ascendentná vetva LCA (ABLCA) predstavuje ľavý pilier spojenia medzi horným a dolným mezenterickým systémom cez prostredníctvom marginálnej artérie. ABLCA sa vyskytuje v 63 % až 100 % prípadov (199). Ak je prítomná, prebieha paralelne s dolnou mezenterickou žilou a nakoniec sa po rozdelení v slezinatej flexure spája s marginálnou artériou. Vzostupná vetva LCA sa delí na dve vetvy, ktoré na konci vytvárajú písmeno "V", ktoré sa priamo spája s marginálnou artériou (obr. 3) (199).



Obrázok 5. Cievne zásobenie kolon transverzum a ľavej časti kolon, červeným znázornená ascendentná vetva ľavej kolickej artérie a jej vetvenie 1. arteria colica sinistra 2. ascendentná vetva ľavej kolickej artérie 3. laterálne ramienko 4. mediálne ramienko (zdroj Bruzzi et al *Inter-mesenteric connections between the superior and inferior mesenteric arteries for left colonic vascularization: implications for colorectal surgery. Surg Radiol Anat. 2019 Mar;41(3):255-264.*)

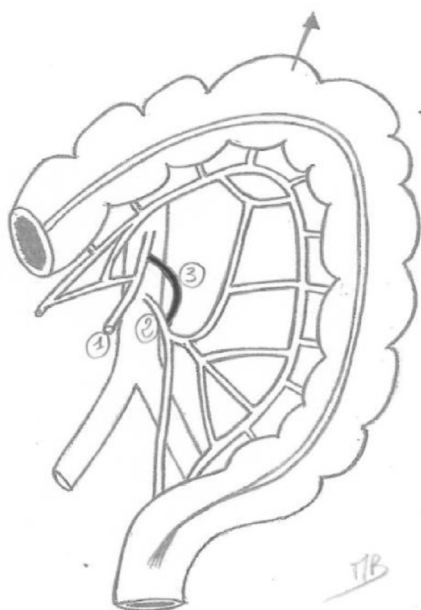
Mediálna vetva, ktorá zásobuje kolon transverzum, sa nakoniec spája s ľavou vetvou strednej kolickej artérie a pomáha tvoriť pravú časť marginálnej artérie. Laterálna vetva, ktorá zásobuje kolon descendens, sa nakoniec spája s hornou sigmoidálnou artériou a pomáha tvoriť ľavú časť marginálnej artérie.

Koncová bifurkácia do "V" pri vzostupnej vetve LCA predstavuje funkčný a platný anastomotický arteriálny oblúk, ktorý dopĺňa marginálnu artériu. V 14 % prípadov mediálna vetva terminálnej bifurkácie chýba, čím zostáva vaskularizácia ľavého kolického uhla závislá len od marginálnej artérie. Lange et al (203) dokázali, že marginálnu artériu a "V" zakončenie ABLCA treba považovať za dva funkčné periférne oblúky v oblasti ľavej flexúry. Marginálna artéria je periférnejšia ako "V" ukončenie ABLCA; toto "V" ukončenie však predstavuje skutočný oblúk druhého rádu, ktorý je schopný kompenzovať prerušenú marginálnu artériu na úrovni slezinatej flexúry (Griffithov bod).

#### 1.4.5 Centrálna intermezenterická spojenia

Centrálna intermezenterická spojenia sa nachádzajú pri koreni mezokolón v ľavom kolickom uhle, v blízkosti duodenojejunálneho uhla (Treitzovho uhla), a prebiehajú pozdĺž dolnej mezenterickej žily. Tieto centrálna komunikácie, ktoré pôvodne opísali Vandamme a Villemin (204), predstavujú určité variabilné anatomické dispozície, ale ich prevalencia je nízka (0-18 %) (199). Najznámejšou a najlepšie popísanou centrálnou komunikáciou je "intermezenterický kmeň" (IMT). Táto artéria predstavuje po pridaní k MA a ABLCA tretiu cestu komunikácie (tretí oblúk) medzi horným a dolným mezenterickým systémom na úrovni ľavej flexury. IMT, pôvodne opísaná na kadáveroch ako "arcus inter-mes-entericus" (204), sa v medzinárodnej anatomickej nomenklatúre nazýva "arteria ascendens". Jej prevalencia je variabilná a v závislosti od štúdie dosahuje 12 až 18 % (199). Táto cieva, sa definuje pomocou jednoduchšej a presnejšej klasifikácie na základe toho, ako IMT spája dve mezenterické povodia (obr. 4-6) (199).

Priamy IMT je definovaný priamym spojením medzi kmeňmi SMA a IMA. Zmiešaný IMT je, keď existuje spojenie medzi jednou z dvoch mezenterických artérií a jednou z hlavných vetiev ostatných mezenterických artérií, pričom najčastejším príkladom je spojenie medzi kmeňom SMA a ľavou kolickou artériou. Nepriamy IMT je, keď existuje spojenie medzi dvoma hlavnými vetvami oboch mezenterických artérií (SMA, IMA). Vo väčšine prípadov ide o spojenie medzi strednou kolikovou tepnou a ľavou kolikovou tepnou, toto špecifické spojenie je však jednoznačne proximálne alebo centrálna (na rozdiel od marginálnej tepny, ktorá je distálna alebo periférna). Dráha, ktorou sa intermezenterický kmeň uberá, sa líši v závislosti od jeho typu. V prípade "priameho" a "zmiešaného" typu IMT priebeh artérie vedie popri dolnej mezenterickej žile, paralelne s chrbticou, pričom sa zvyčajne pripája na začiatku SMA. Pri "nepriamom" type je spojenie medzi LCA a MCA viac laterálne (198).



Obrázok 6. Priamy intermezenterický kmeň 1. arteria mesenterica superior 2. arteria mesenterica inferior 3. priamy intermezenterický kmeň (zdroj Bruzzi et al Inter-mesenteric connections between the superior and inferior mesenteric arteries for left colonic vascularization: implications for colorectal surgery. Surg Radiol Anat. 2019 Mar;41(3):255-264.)



Obrázok 7. Zmiešaný intermezenterický kmeň 1. arteria mesenterica superior 2. arteria mesenterica inferior 3. zmiešaný intermezenterický kmeň (zdroj Bruzzi et al Inter-mesenteric connections between the superior and inferior mesenteric arteries for left colonic vascularization: implications for colorectal surgery. Surg Radiol Anat. 2019 Mar;41(3):255-264.)





Obrázok 8. Nepriamy intermezenterický kmeň 1. arteria mesenterica superior 2. arteria mesenterica inferior 3. nepriamy intermezenterický kmeň (zdroj Bruzzi et al Inter-mesenteric connections between the superior and inferior mesenteric arteries for left colonic vascularization: implications for colorectal surgery. Surg Radiol Anat. 2019 Mar;41(3):255-264.)

#### 1.4.6 Súhrn dát cievneho zásobenia a odporúčanie pre cievnu disekciu pri resekciách ľavého kolon a rekta, vyplývajúcich z požiadaviek onkologickej radikality

Z uvedených dát vyplýva, že mezenterické artérie na úrovni ľavej flexúry sú spojené tromi typmi arteriálnych oblúkov, pričom každý z nich má variabilnú prevalenciu.

Oblúk prvého rádu je najperiférnejší a najčastejší. Tvorí ho marginálna artéria, ktorá je kvázi konštantná (100 %). Oblúk druhého rádu tvorí "V" zakončenie ascendentnej vetvy ľavej kolickej artérie. Môže kompenzovať prerušenú marginálnu artériu na úrovni slezinatej flexúry, pričom prevalencia ascendentnej vetvy LCA je 63 až 100 %. Jej "V" zakončenie môže chýbať v 14 % prípadov. Oblúk tretieho rádu je centrálny a jeho prevalencia je relatívne nízka, a to menej ako 18 % prípadov (198).

Vzhľadom na tieto údaje je dôležité rešpektovať terminálnu bifurkáciu vzostupnej vetvy LCA počas všetkých operácií na ľavom kolon zahŕňajúcich ligatúru IMA pri jej odstupe z aorty. To je obzvlášť dôležité v prípadoch, keď sa v ľavej flexúre nachádza nedostatočná marginálna

artéria. Pri resekciách rekta či rektosigmoidea, po vysokom podväze IMA nasleduje skeletizácia mezokola k stene črevnej, kedy dochádza k prerušeniu kmeňa LCA. Počas tejto skeletizácie či následnej manipulácie s črevom, by sa malo myslieť na nepoškodenie oblúka druhého rádu V zakončenia ascendentnej vetvy LCA (198).

Tým, že neexistuje žiadne rutinné vyšetrenie na zhodnotenie priechodnosti marginálnej artérie, sa zachovanie tohto V zakončenia javí ako nevyhnutné na zabránenie akejkoľvek kolickej ischémie v prípadoch zahŕňajúcich diskontinuitnú marginálnu artériu pri resekciách v oblasti kolon transversum, ľavého kolon a lienálnej flexúry. V prípadoch s diskontinuitnou MA s funkčným "V" ukončením ascendentnej vetvy LCA sa odporúča zachovanie kmeňa LCA, ale nie je povinné. A napokon v prípadoch s diskontinuitnou MA a prerušenou mediálnou vetvou ascendentnej vetvy LCA sa zachovanie kmeňa LCA (a teda neprevedenie vysokého podväzu AMI) javí ako teoreticky povinné na zachovanie adekvátnej vaskularizácie ľavého kolon, v závislosti na type operačného výkonu (198).

Vplyv prerušenia centrálnych intermezenterických kolaterál vzhľadom na ich nízku prevalenciu nie je dostatočne preskúmaný. Ich úloha by sa prejavila len v situácii súčasne pri diskontinuite MA a chýbajúcom V ukončení ascendentnej vetvy LCA. Zachovanie IMT sa však po ligatúre dolnej mezenterickej žily javí ako ťažké, keď je potrebná úplná mobilizácia slezinatej flexúry na beznapätovú kolorektálnu anastomózu.

S vysokým a nízkym podväzom dolnej mezenterickej artérie pri resekciách rekta s TME úzko súvisí dĺžka voľného ľavého kolon umožňujúca beznapätovú nízku kolorektálnu anastomózu. Z práce Bonnetta a kol. vyplýva, že dĺžka hrubého čreva bola pri vysokom podväze AMI o 10 cm väčšia v porovnaní s nízkym podväzom AMI, s šetrením ľavej kolickej artérie (205).

Z hemodynamického hľadiska výsledného prekrvenia kolon po transekcii mezokola je účinnosť kolaterál druhého a tretieho rádu silnejšia ako účinnosť samotnej MA. Predtým, ako skratka dosiahne marginálny oblúk, nedochádza u nej k žiadnemu rozvetveniu a zmena prietoku krvi je minimálna. Marginálny oblúk má mnoho malých vetiev a celkový priemer cievy sa neustále zväčšuje, čo vedie k neustálemu znižovaniu prietoku krvi. Po určitej vzdialenosti je prietok krvi veľmi pomalý a účinnosť krvného zásobovania je nízka (206).

Problematickou a otvorenou témou zostáva venózný odtok z miesta transekcie na proximálnom konci čreva po vyradení VMI pri jej vysokom podväze. Z onkologického hľadiska nie je tento vysoký podväz nutný. Je prevádzaný z dôvodu získania dostatočne dlhého kolon k rekonštrukcii nízkej kolorektálnej anastomózy (207). Venózne riečisko kolon síce kopíruje to arteriálne, ale tlakové pomery po vysokom podväze VMI sa v ňom môžu celkom

zásadne zmeniť. To spätne môže ovplyvniť mikrocikuláciu v najperiférnejšej časti kolon pri novovznikajúcej anastomóze.

### 1.5 Intraoperačné možnosti hodnotenia perfúzie a saturácie tkanív kyslíkom

Moderné technológie prenikajúce na operačné sály ponúkajú široké spektrum možností ako hodnotiť perfúziu tkanív, alebo zisťovať ich vitalitu. Niektoré z nich sú viac experimentálne a sú ťažšie prevediteľné v bežnej chirurgickej praxi, niektoré sú naopak ľahko uskutočniteľné a nenáročné. Metodicky sa líšia, ale vo výsledku hodnotia rovnakú modalitu a to vitalitu tkanív. Tá je pre nekomplikované hojenie anastomóz zásadná. Techniky ktoré boli použité v klinickej chirurgickej praxi pri resekciách kolon sú peroperačná angiografia, dopplerovská ultrasonografia, laserová dopplerovská flowmetria, meranie kyslíkovej saturácie tkanív, kyslíková spektroskopia vo viditeľnom svetle, kyslíková spektroskopia v blízkom infračervenom spektre, laserová fluorescenčná angiografia s použitím indocyanínovej zelene a fluorescenčná angiografia v blízkom infračervenom spektre s použitím indocyanínovej zelene. Z experimentálnych metód bola ďalej opísaná pH-metria mukózy kolon a z endoskopických metód kolonoskopia s využitím NBI (narrow band imaging), či kolonoskopia s využitím ICG angiografie (8,10-13, 16, 17, 208- 213).

Zásadnou podmienkou na rozšírenie ktorejkoľvek zo spomínaných metodík je jej ľahká dostupnosť, najmä cenová (nemala by podstatne navyšovať cenu operačných výkonov), ľahká prevediteľnosť a časová nenáročnosť. Z týchto dôvodov sa niektoré zo spomenutých techník, síce s vysokou senzitivitou, niektoré dokonca s možnosťou kvantifikácie merania vitality tkanív, nedočkali väčšieho rozšírenia. Ich detailná prepracovanosť a moderné technické vybavenie sľubovali veľký pokrok, vo výsledku však zostali len na experimentálnej úrovni a zmienené publikované štúdie zahŕňali len malé množstvo pacientov. Ich prínos je dôležitý najmä v tom, že experimentálne potvrdzujú určitú nadradenosť merania saturácie tkanív kyslíkom pred perfúziou tkanív vo vzťahu k vitalite črevnej steny a jej sliznice. Aj pri nižšej perfúzii môže byť saturácia tkanív na proximálnej resekčnej línii hrubého čreva určeného k nízkej anastomóze dostatočná. Sľubnou a masívne rozširujúcou sa metódou v chirurgickej praxi je využitie fluorescenčnej angiografie a to či už laserovej alebo v blízkom infračervenom spektre a to najmä pre jej finančnú a časovú nenáročnosť a ľahkú dostupnosť. Toto vyšetrenie perfúzie tkanív je prevádzané v reálnom čase pri operáciách na chirurgickom sále.

### 1.5.1 Indocyanínová zeleň a fluorescenčná angiografia

Indocyanínová zeleň (ICG) je najbežnejšie používaným fluorochromom v zobrazovaní NIR-FA (Near Infrared – Fluorescence Angiography) schváleným pre klinické a výskumné použitie u ľudí od roku 1956. Jeho fluorescenčné schopnosti sa od roku 2000 čoraz viac využívajú v rôznych špecializáciách, ako je neurochirurgia, kardiochirurgia, plastická chirurgia, gynekológia alebo všeobecná chirurgia.

### 1.5.2 História fluorescenčnej angiografie v medicíne

Pôvodne sa ICG v medicíne používala na kvantitatívne meranie pečňových a srdcových funkcií. Prvé štúdie venované tejto problematike sa zameriavali na meranie hladín ICG v krvi pre jeho biochemické vlastnosti, relatívne netoxického fluorescenčného iodidového farbiva s rýchlym hepatálnym klírensom. V 70. rokoch minulého storočia sa rozšírilo použitie tejto látky na zobrazenie ciev sietnice v oftalmológii (154). V tom čase technologické obmedzenia bránili rozsiahlejšiemu využitiu. Ďalší rozvoj nastal v polovici 90. rokov a zásadné rozšírenie techniky nastalo až na začiatku nového milénia, keď vylepšenia digitálneho obrazu poskytli uspokojivú alternatívu k fotografiám využívaným do tej doby.

V súčasnosti sa ICG v chirurgii využíva najčastejšie pri onkochirurgických operáciách hrubého čreva a konečníka na zobrazenie prekrvenia čreva, na identifikovanie lymfatickej drenáže karcinómov kolorekta a na zisťovanie prítomnosti peritoneálnych metastáz (155-165). Dá sa však tiež využiť na zobrazenie anatomických štruktúr, ako sú žľčovody alebo močovody, alebo ich lézie (166-169). Je alternatívou peroperačnej navigácie pri resekcii pečňových a pľúcnych nádorov a metastáz (170-173).

### 1.5.3 Indocyanínová zeleň a princíp fluorescencie

ICG je jódové farbivo, ktoré je aplikovateľné intravenózne. Táto zlúčenina sa z 98 % viaže na plazmatické bielkoviny a jej hepatálny klírens je 18 % - 24 % /min. do žlče. To vedie k počas zobrazenia prekrvenia trvajúcim zvyčajne 3 až 4 minútami v závislosti od vaskularizácie sledovaného orgánu. Rýchla miera klírensu umožňuje použitie farbiva opakovane počas jedného výkonu. ICG sa excituje medzi 750 a 800 nm vlnovej dĺžky svetla a fluorescencia sa pozoruje okolo 830 nm. Tento fluorochróm je u pacientov dobre tolerovaný.

Iba príležitostne sú opísané prípady hypotenzie, tachykardie, dyspnoe, kožné zmeny charakteru urtiky a anafylaktického šoku kvôli malému podielu jódu vo farbive (7, 174, 175).

#### 1.5.4 Technické vybavenie

Technické vybavenie na operačných sálach využívajúcich fluorescenčnú angiografiu v súčasnosti predstavujú samostatný zdroj svetla o vlnovej dĺžke 750-800 nm, kamerový systém umožňujúci snímanie fluorescencie v NIR spektre a obrazovku k vizualizácii obrazu. Niektoré moderné systémy majú už tento systém inkorporovaný do jedného celku, napríklad systém Pinpoint operačnej veže firmy Novadaq® (Stryker Corporation, Mississauga, Ontario, Canada) alebo systém Da Vinci Xi firmy Intuitive® (Intuitive Surgical, Sunnyvale, CA, USA) a umožňujú interpozíciu obrazu v režime rozšírenej reality - superimposition. Tento režim používa súčasne dve kamery: kameru na biele svetlo zobrazujúcu reálny obraz a druhú infračervenú kameru na snímanie fluorescencie emitovanej farbivom. Obraz v režime rozšírenej reality sa potom skonštruuje superpozíciou – dofarbením reálneho obrazu obrazom fluorescencie.

#### 1.5.5 ICG-FA a anastomotický leak

Vitalita čreva, teda dobré prekrvenie a vyživenie črevných segmentov určených k spojeniu, je zásadná požiadavka na nekomplikovaný proces hojenia črevnej anastomózy. Keď táto požiadavka zlyháva hneď na začiatku rekonštrukcie zažívacieho traktu dochádza k rozvoju anastomotického leaku bez ohľadu na dokonalé technické prevedenie výkonu, bez ohľadu na inštrumentárium či operačný prístup. Keď odmyslíme spomínané rizikové faktory spomenuté v predchádzajúcich kapitolách, je informácia o vitalite črevných segmentov v čase konštrukcie anastomózy pre chirurga zásadná.

Subjektívne hodnotenie perfúzie nie je presné a môže viesť k určitej miere chybovosti (5-7). Naopak, peroperačná vizualizácia prekrvenia sa zdá byť efektívnejšou. Na hodnotenie perfúzie sa používa niekoľko techník. Niektoré sú experimentálne a ich použitie v rutinej chirurgickej praxi je náročné. Môžu však poskytnúť objektívnejší výsledok hodnotenia perfúzie, napríklad laserová Dopplerovská prietokometria alebo spektrofotometrické techniky (8,9), viz kapitolu o intraoperačných možnostiach hodnotenia perfúzie a saturácie tkanív kyslíkom.

V súčasnej kolorektálnej chirurgii sa javí ako veľmi sľubná fluorescenčná angiografia s indocyanínovou zeleňou v blízkom infračervenom spektre zobrazúca perfúziu tkaniva v reálnom čase. Štúdie na túto tému prezentované v literatúre sú väčšinou heterogénnym súborom otvorených, robotických a laparoskopických operácií s odlišnými metodikami. Porovnávacie prípadové kontrolné štúdie sú zastúpené zriedka a väčšina štúdií je retrospektívna. Väčšie randomizované štúdie chýbajú (4, 10-21, 35).

Prvú klinickú štúdiu tejto metódy v kolorektálnej chirurgii publikovali Kudzuz et al. (6) v roku 2010. ICG podaná intravenózne zobrazila mikrovaskulatúru a umožnila chirurgom presnejšie detegovať oblasti so slabým prekrvením. V skutočnosti je ischemická hranica čreva viditeľná pri normálnom svetle viac ako 10 minút po disekcii mezokola k stene črevnej, zatiaľ čo ICG-FA takmer okamžite odlišuje vaskularizované oblasti od oblastí ischemických tkanív (176). Podmienkou je dostatočne vysoký krvný tlak počas vyšetrenia, ktorý je dostačujúci k prekrveniu splachnickej oblasti. Je nutná dobrá spolupráca medzi operujúcim chirurgom a anesteziológom. Fluorescencia býva viditeľná do 30 až 60 sekúnd po injekcii fluorochrómu (177,178). Na základe zobrazeného prekrvenia sa operatér rozhodne pre potvrdenie či zmenu miesta transekcie kolon.

V metaanalýze 10 štúdií od roku 2010 do roku 2017 (894 pacientov) Van Den Bos et al. uviedli zmenu v pôvodnom chirurgickom pláne u 10,8 % pacientov (179). Vo väčšine prípadov sa resekčné miesto posunulo do lepšie prekrvanej oblasti alebo sa musela už urobená anastomóza resekovať a urobiť de novo, ak bola perfúzia neuspokojivá (177). Použitie ICG tiež pomohlo upresniť klinický dojem slabej perfúzie a predísť zbytočnému posunutiu miesta resekcie. Napríklad Kudzuz a kol. (6) opísali nerozširovanie resekcie u 2,5 % pacientov (5/201) napriek klinickému dojmu slabej perfúzie.

Štúdia využívajúcich propensity score matching bola publikovaná v roku 2019 autormi Watanabe et al. (20). Zahrňovala 211 pacientov a potvrdila štatisticky významný pokles AL v skupine s FA. Naopak, randomizovaná kontrolná štúdia De Nardiho a kol. z roku 2020 význam fluorescenčnej angiografie nepotvrdila (bez štatisticky významného zníženia miery anastomotického leaku v ramene s využitím ICG-FA), najskôr kvôli malému počtu prípadov anastomotického leaku (180). V súčasnosti pribúdajú ďalšie štúdie a metaanalýzy potvrdzujúce vplyv ICG-FA na zníženie AL po resekcii rekta (181-183). Limitáciou tejto metódy je subjektívne hodnotenie obrazu FA na operačnom sále.

V súčasnosti nie je k dispozícii efektívna analýza obrazu v rozšírenej realite ICG – FA, ktorá by sa dala použiť v bežných podmienkach na operačnom sále v reálnom čase. Snahy o kvantifikáciu meraní vychádzajú zo štúdií in vitro (184). Boli publikované aj niektoré štúdie využívajúce softvérovú analýzu obrazu na hodnotenie intenzity fluorescencie (185) alebo rýchlosti jej nástupu (186). Vyžadujú však štandardizované podmienky, ktoré je ťažké dosiahnuť za normálnych podmienok na operačnom sále.

#### 1.5.6 Zavedenie ICG-FA do praxe

Na pracovisku autora bolo vyšetrenie perfúzie s pomocou fluorescenčnej angiografie s využitím indocyanínovej zelene zaradené do operačného postupu pri nízkej resekcii rekta v roku 2015. Vyplyvalo zo snahy o dosiahnutie, čo najlepších pooperačných výsledkov. Ich pravidelné vyhodnocovanie je súčasťou našej práce (11). Teoretické skúsenosti boli konzultované s kolegami z iných pracovísk (10,189). Práce vytvorené na danú tému však boli väčšinou pilotné štúdie zamerané na všeobecné využitie metódy. Robustnejšie klinické dáta u homogénnej skupiny pacientov, diagnóz a operačných výkonov boli v písomníctve ojedinelé. Preto aj naše prvé skúsenosti s touto metódou boli zo začiatku zmesou heterogénnych diagnóz a operačných výkonov. Skúmali sme prekrvenie resekčných línií pri resekciách na ľavom a ako aj na pravom kolon t.j. aj pri tých resekciách, kedy sme dlhodobo nezaznamenávali problém v hojení anastomóz.

Technické vybavenie k prevádzaniu fluorescenčnej angiografie prešlo na našom pracovisku určitou obmenou. Na začiatku sme využívali na mapovanie prekrvenia systém SPIES firmy KARL STORZ GmbH & Co. KG, Tuttlingen, Nemecko. V súčasnosti využívame systém Firefly firmy Intuitive robotického systému Da Vinci Xi a systém Pinpoint firmy Novadaq z dôvodu veľmi kvalitného zobrazenia fluorescencie, ktorými tieto dva spomenuté systémy disponujú. Postupom času a priebežným hodnotením našich výsledkov sme fluorescenčnú angiografiu začali využívať najmä pri nízkych resekciách rekta, pri resekciách ľavého kolon a len vo vybraných prípadoch pri resekciách na pravom kolon. Ďalšou indikáciou je pre nás nejednoznačný nález pri podozrení na ischémiu hrubého, alebo tenkého čreva pri náhlych brušných príhodách.

Od prvých skúseností od augusta 2015 do januára 2019 sme na našom pracovisku vykonali približne 270 ICG-FA vyšetrení pri resekciách na hrubom čreve. Jednalo sa o 10

vyšetření provedených při pravostranné hemikolektómii (HCD); 5 vyšetření při ľavostranné hemikolektómii (HCS); 98 ICG-FA vyšetření při resekcii rektosigmoidea; 20 vyšetření při tumor špecifickéj excízii mesorekta pre karcinóm horného rekta (TSME). Najpočetnejšiu skupinu tvorilo 137 ICG-FA vyšetření při nízkéj resekcii rekta s TME vrátane TaTME.

Väčšina operácií bola prevedená pre malignitu, čo je dané zameraním pracoviska. Niektoré operácie boli vykonané pre benígnu léziu, alebo sa jednalo o reverzné operácie. Naše technické skúsenosti boli zdieľané cestou workshopov na našom pracovisku, či prezentované na domácich a zahraničných podujatiach formou ústnej alebo posterovej prezentácie a boli publikované v domácich a zahraničných chirurgických časopisoch (viz Zoznam prednášok a publikácií autora). Neodmysliteľnou súčasťou bola spolupráca so štatistikmi z VŠB-TU Ostrava, ktorí sa podieľali na štatistickej analýze dát a poskytli grafické zobrazenie výsledkov (190-192).



## 2. Experimentálna časť práce

### 2.1 Ciele práce

Primárnym cieľom predkladanej práce je posúdenie účinnosti intraoperačnej fluorescenčnej angiografie na zníženie anastomotického leaku po miniinvazívnej nízkej prednej resekcii rekta a totálnou mezorektálnou excíziou (TME) s bi-staplerovou anastomózou.

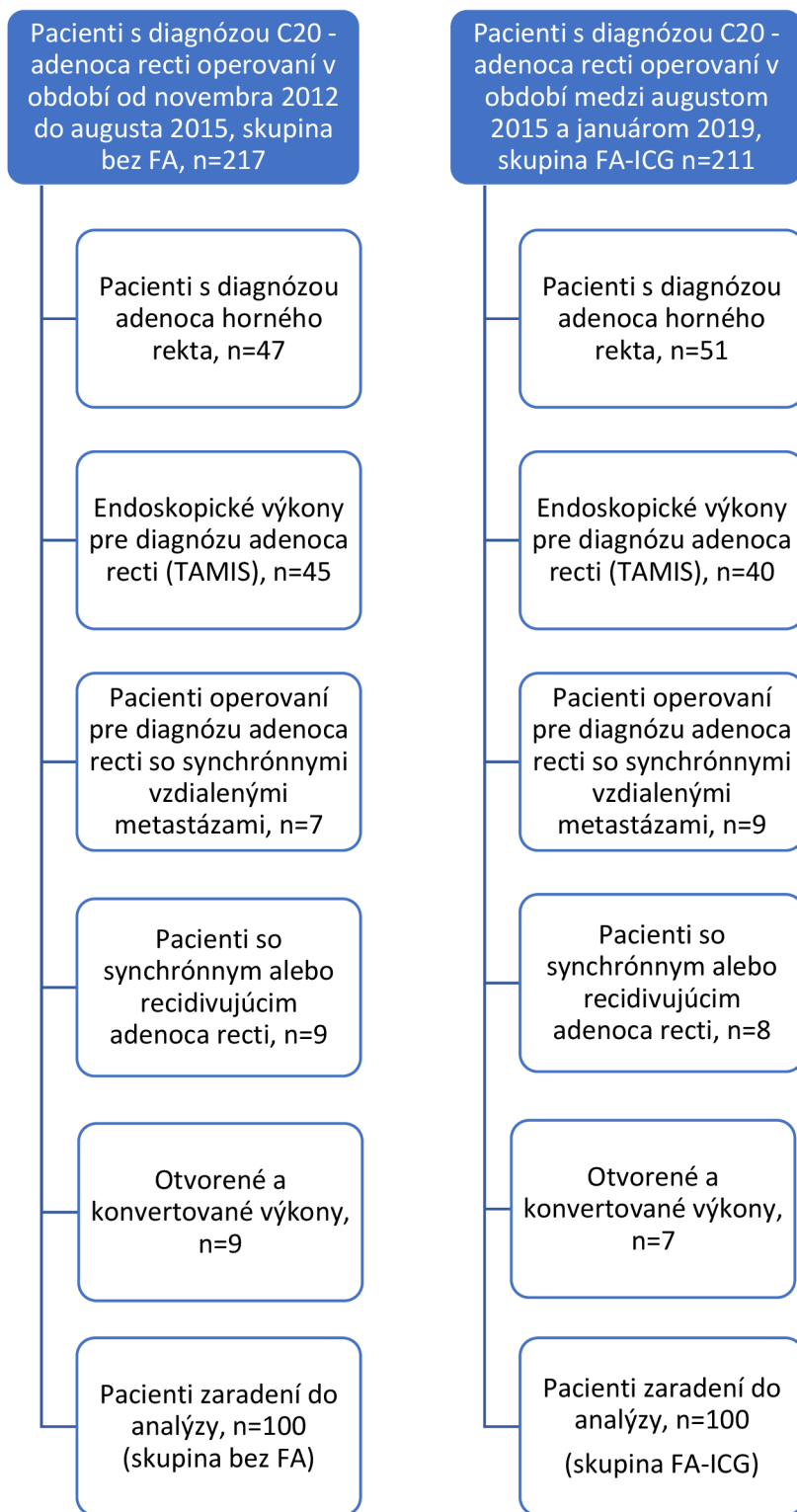
Sekundárnym cieľom bolo identifikovať potenciálne rizikové faktory, ktoré ovplyvnili anastomotický leak po LAR s TME a vyhodnotiť ich významnosť.

### 2.2. Materiál a metodika

#### 2.2.1 Súbor pacientov, metodika

Jednalo sa o retrospektívnu unicentrickú štúdiu, ktorá analyzovala fluorescenčnú angiografiu s využitím indocyáninovej zelene ako techniku potenciálne znižujúcu riziko anastomotického leaku u selektovanej skupiny pacientov s nízkou resekciou rekta pre adenokarcinóm.

Pacienti zaradení do analýzy boli operovaní medzi augustom 2015 a januárom 2019 (skupina s ICG-FA). Operačný výkon, ktorý podstúpili bola miniinvazívna nízka predná resekcia rekta s TME pre adenokarcinóm stredného a dolného rekta. Všetci pacienti mali primárne založenú doublestapling anastomózu a rovnako bola u všetkých pacientov na konci výkonu založená protektívna ileostómia. Pacienti so vzdialenými metastázami neboli do analýzy zahrnutí. Na hodnotenie perfúzie oblasti proximálnej resekčnej línie sme použili ICG fluorescenčnú angiografiu. Prospektívne zbierané údaje sme následne retrospektívne vyhodnotili a tieto výsledky sme porovnali s historickou kontrolnou skupinou. Jednalo sa o pacientov, ktorí boli operovaní pre rovnakú diagnózu, miniinvazívne, pred zavedením metódy ICG-FA, od novembra 2012 do augusta 2015. Pacienti kontrolnej skupiny mali prevedení rovnaký operačný výkon na konci ktorého bola rovnako ako v skupine ICG-FA založená protektívna ileostómia. Zaradenie pacientov do štúdie, inklúzne a exklúzne kritériá sú špecifikované v prisma flow chart diagrame (pozri obrázok 9).



Obrázok 9. Flow chart diagram pacientov odoperovaných v obidvoch skupinách pre diagnózu adenoca recti

Všetci pacienti z oboch skupín boli operovaní postupne v komplexnom onkochirurgickom centre v Novom Jičine, miniinvazívne a rovnakým teamom kolorektálnych chirurgov s dlhoročnými skúsenosťami v laparoskopickej a robotickej kolorektálnej chirurgii.

Operačný postup bol rovnaký v oboch skupinách u všetkých pacientov. Otvorené alebo konvertované výkony, pacienti so synchronným a recidivujúcim karcinómom hrubého čreva a pacienti s alergiou na jódové kontrastné látky boli zo štúdie vylúčení. Protokol štúdie schválila etická komisia schvaľujúca interné granty (INT2015003).

Všetky klinické a demografické údaje boli zhromaždené prospektívne a následne analyzované. Zahrňovali vek, ASA skóre (Americká spoločnosť aneztiológov) index telesnej hmotnosti (BMI), pohlavie, komorbidity, chronickú medikáciu, nutričný stav, fajčenie, charakteristiky nádoru vrátane vzdialenosti tumoru od análneho okraja (AV). Údaj vzdialenosti tumoru od AV bol určovaný endoskopicky a bol korelovaný s nálezom na MRI malej panvy, eventuálne rektoskopicky počas operácie. Definitívny údaj bol zaznamenaný v operačnom protokole.

Zhromažďované boli údaje o neoadjuvantnej rádioterapii / chemoterapii. Neoadjuvantná radiochemoterapia pokiaľ bola indikovaná, tak bol aplikovaný tzv. dlhý kurz rádioterapie s konkomitantnou chemoterapiou, ktorý zahrňoval dávku brzdného žiarenia 45 Gy v 25 frakciách na oblasť malej panvy doplnenú o 5 Gy boost na oblasť malej panvy. Počas tejto liečby bola konkomitantne podávaná chemoterapia, konkrétne kapecitabin, vo forme tabliet. Priemerná doba tejto liečby bola 5 týždňov. U týchto pacientov nasledoval operačný výkon s odstupom 6-8 týždňov od ukončenia neoadjuvantnej liečby. Pacienti, ktorí podstúpili krátky kurz neoadjuvantnej rádioterapie, 5x5 Gy, neboli do štúdie zaradení. Pacienti, ktorí mali diagnostikované vzdialené metastázy v pečeni podstúpili liver first resekciu pečene, a to s alebo bez pseudoneoadjuvantnej chemoterapie, s následným restagingom, a následne mali aplikovanú rádioterapiu na oblasť rekta s konkomitantnou chemoterapiou.

Zaznamenané boli tiež charakteristiky chirurgického výkonu (technika, doba operácie, intraoperačné komplikácie, strata krvi, vzdialenosť kolorektálnej anastomózy od AV – tento údaj bol doplňovaný pooperačne pri pravidelných endoskopických pooperačných kontrolách anastomózy), parametre intraoperačnej fluorescenčnej angiografie (čas potrebný na vizualizáciu od podania ICG, posunutie resekčnej čiary, celkový čas potrebný na vykonanie fluorescenčnej angiografie) pooperačné údaje (90-dňová pooperačná letalita, dĺžka pobytu v nemocnici, pooperačné komplikácie podľa Clavien-Dindo klasifikácie, frekvencia resekcii protektívnej ileostómie). Zhromaždené dáta boli následne štatisticky analyzované s využitím analytických nástrojov a štatistických testov vybraných podľa charakteru jednotlivých premenných. Ich prehľadné spracovanie je uvedené v tabuľkách v príslušných podkapitolách. Niektoré dáta sú spracované vo forme grafov.

### 2.2.2 Technické aspekty operácie - štandardizovaný postup

Pacienti boli indikovaní k nízkej resekcii rekta s TME na základe predoperačného stagingu ochorenia. Indikácie k primárnej chirurgickej intervencii či neoadjuvantnej terapii s následným operačným zákrokom vyplývali z doporučení multioborovej komisie pre zažívací trakt.

Črevná príprava pacientov pred operáciou zahrňovala 2 dni trvajúcu tekutinovú diétu, a následnú ortográdnu prípravu čreva prípravkom Fortrans (účinná látka Macrogolum 4000, výrobca Beaufour Ipsen Industrie, Dreux, Francúzsko) a to deň pred operáciou (rozriedené boli štandardne 4 litre prípravku). Táto príprava bola doplnená a retrográdnou aplikáciou rektálneho roztoku Yal (účinná látka sodná soľ dokusátu a sorbitol, výrobca TROMMSDORFF GmbH and Co. KG, Alsdorf, Nemecko) aplikovaného rektálne večer a ráno pred operáciou. Ortográdna antibiotická príprava nebola aplikovaná.

Výkon začínal laparoskopickou revíziou dutiny brušnej s vykonaním laparoskopického peroperačného vyšetrenia pečene ultrazvukom, k upresneniu stagingu ochorenia, ktorá je štandardnou súčasťou pri resekciách kolorektálneho karcinómu na našom pracovisku.

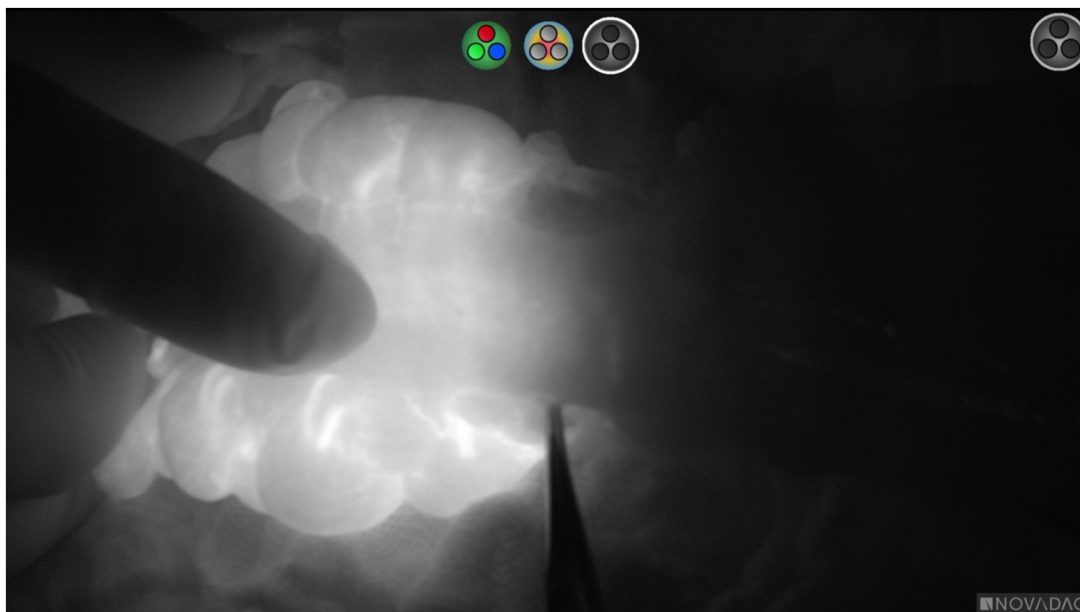
Pacienti v oboch skupinách mali mobilizovanú slezinnú flexúru a to čiastočne alebo kompletne mediolaterálnou disekciou, tak aby sa dosiahla dostatočná dĺžka kolon k beznapäťovej anastomóze. Rovnako mali všetci pacienti prerušenú dolnú mesenterickú artériu pri odstupe od aorty. U žiadneho z pacientov v tejto štúdií nebola šetrená ľavá kolická artéria. U časti pacientov bola ušetrená intermezenterická centrálna kolaterála tretieho rádu, ktorá odstupovala od AMI a smerovala kraniálne pozdĺž VMI. Z dôvodu dostatočne dlhého kolon k beznapäťovej anastomóze bola vysoko pod dolnou hranou pankreasu prerušovaná VMI. Po dokončení TME sa rektum resekovalo nad panvovým dnom. Hrubé črevo bolo anteponované cez minilaparotómiu a mezokolon bolo disekované k stene kolon k miestu stanovenej resekcie. V tento moment bola intravenózne podaná látka ICG v dávke 0,2 mg / kg (ICG-Pulsion® 5 mg / ml Pulsion Medical Systems, Mních, Nemecko). Na vizualizáciu fluorescencie sme použili systém SPIES (KARL STORZ GmbH & Co. KG, Tuttlingen, Nemecko), robotický chirurgický systém Firefly™ da Vinci Xi® (Intuitive Surgical, Sunnyvale, CA, USA) alebo systém Pinpoint firmy Novadaq® (Stryker Corporation, Mississauga, Ontario, Canada).

Perfúziu proximálnej resekčnej línie na kolon descendens respektíve v hornej tretine sigmoidea s využitím NIR hodnotil operujúci chirurg. Vyhodnotenie sa uskutočnilo 60 sekúnd

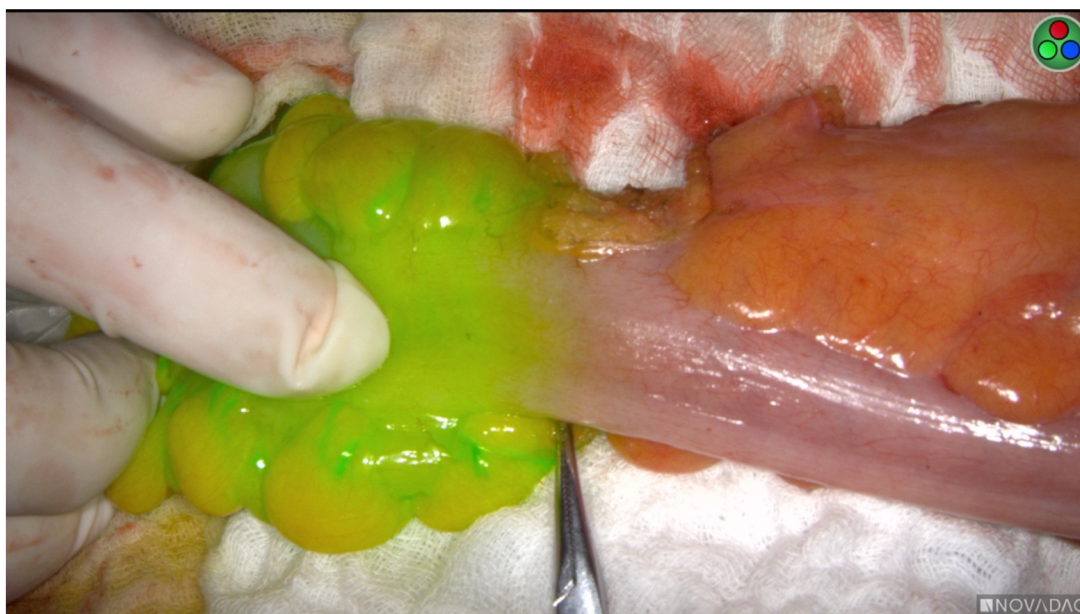
po podaní ICG, aby sa eliminovali rozdiely v závislosti na type intravenózneho vstupu (periférny vs. centrálny katéter). Stredný arteriálny tlak bol u všetkých pacientov počas zákroku nad 75 mm Hg s cieľom štandardizovať priebeh vyšetrenia. Ak operačný tím považoval perfúziu za nedostatočnú, resekčná línia sa posunula a opäť sa hodnotilo jej prekrvenie. Údaje týkajúce sa FA boli zaznamenané do operačného protokolu a do dátového protokolu hodnotenia perfúzie (príloha 1). Všetci pacienti mali primárne založenú end-to-end anastomózu bi-staplerovou technikou a všetci pacienti z oboch skupín mali na záver založenú protektívnu ileostómiu. Nevykonávali sme intraoperačný air leak test u žiadneho z pacientov. U niektorých pacientov, bez selekcie vzhľadom k vykonaniu ICG-FA či iným kritériám, bol na konci operácie transanálne zavedený ochranný silikónový drén (NoCoil), ktorý bol ponechaný po dobu 3–4 dní. Toto bola postupne do praxe zavádzaná technika závisiaca na rozhodnutí operujúceho chirurga. Jednalo sa pritom o pacientov z oboch skupín.

Pred resekciou protektívnej ileostómie a obnovením kontinuity zažívacieho traktu bola kolorektálna anastomóza vyšetrená okolo 28. dňa od operácie pomocou nízkej irigografie a to u všetkých pacientov v oboch skupinách. Súčasne bolo prevedené digitálne vyšetrenie anastomózy a rektoskopické vyšetrenie anastomózy. Tieto vyšetrenia odhalili prípadne klinicky nemanifestné anastomotické leaky.

U klinicky manifestných leakov bolo vykonané CT vyšetrenie brucha a malej panvy. Jednalo sa o hospitalizovaných pacientov ale aj pacientov, ktorí už boli v prepustení do domácej liečby a prišli na ambulantnú kontrolu. Následne bola u týchto pacientov realizovaná endoskopická verifikácia leaku a bola indikovaná transanálna revízia v celkovej narkóze eventuálne doplnená o laparoskopickú či otvorenú revíziu dutiny brušnej podľa klinického nálezu a nálezu na CT. Anastomotický leak bol klasifikovaný podľa klasifikácie Medzinárodnej študijnej skupiny pre rektálne karcinómy (33).



*Obrázok 10. Zobrazenie hranice prekrvenia po skeletizácii mezokola pred resekciou čreva, špička peámu ukazuje na miesto predpokladanej resekcie, označené pred podaním ICG, čierno-biely režim, systém Pinpoint firmy Novadaq® (Stryker Corporation, Mississauga, Ontario, Canada) (zdroj, vlastná fotodokumentaristika chirurgického oddelenia nemocnice Nový Jičín Agel a.s.)*



*Obrázok 11. Zobrazenie hranice prekrvenia po skeletizácii mezokola pred resekciou, režim superimpozície obrazu viditeľného svetla a NIR s ICG, systém Pinpoint firmy Novadaq® (Stryker Corporation, Mississauga, Ontario, Canada) (zdroj, vlastná fotodokumentaristika chirurgického oddelenia nemocnice Nový Jičín Agel a.s.)*

### 2.2.3 Dátový protokol hodnotenia perfúzie

Na zaznamenanie údajov o prevedení FA-ICG priamo na operačnom sále pri výkonoch bol vypracovaný a používaný dátový protokol, ktorý obsahoval základné údaje týkajúce sa pacienta, typu operácie, spôsob podania farbiva intravenózne, a to do periférneho či centrálného katétru, hodnotil rýchlosť objavenia sa farbiva v tkanivách na monitore obrazoviek v režime AR. Ďalej obsahoval údaj, ktorý hodnotil prekrvenie v zvolenej resekčnej línii po 1. minúte od podania ICG s údajom v milimetroch o presahu resp. o nedostatočnom prekrvení. Pokiaľ bola perfúzia nedostatočná a došlo k zmene resekčnej línii, táto vzdialenosť v milimetroch bola rovnako zaznamenaná, ako aj informácia o opakovanom FA-ICG vyšetrení a jeho výsledku. (viz Príloha 1)

### 2.2.4 Štatistická analýza

K popisu súboru boli použité štandardné metódy popisnej štatistiky. Mann – Whitneyov test sa použil na porovnanie mediánu populácie kontinuálnych premenných s ohľadom na ich vplyv na anastomotický leak. Na vyhodnotenie účinku kategorických premenných na výskyt anastomotických leakov sa použil Pearsonov  $\chi^2$  test, v niektorých prípadoch s použitím Yatesovej korekcie. V prípade dichotomickej premennej boli tieto výsledky doplnené bodovými a intervalovými odhadmi koeficientu šancí (OR), relatívneho rizika (RR) a Cramerovho V. Bodový odhad koeficientu šancí vyjadril pomer šancí na výskyt anastomotického leaku exponovanej skupiny pacientov a kontrolnej skupiny. Bodový odhad relatívneho rizika vyjadril pomer pravdepodobností výskytu anastomotického leaku exponovanej skupiny pacientov a kontrolnej skupiny. Multivariantná analýza bola uskutočnená s použitím testu pravdepodobnostného pomeru pri logistickej regresii. Chýbajúce údaje neboli nahradené. Hodnota p menšia ako 0,05, bolo interpretované ako štatisticky významný výsledok. Štatistická analýza sa uskutočňovala pomocou softvéru R (187).

## 2.3 Výsledky

### 2.3.1 Charakteristika súboru pacientov

Pacienti boli do štúdie zaradení na základe inklúzných a exklúzných kritérií spomenutých v kapitole 2.2.1 Súbor pacientov, metodika. Priemerný vek pacientov bol

v oboch skupinách podobný a to 62,6 r. v skupine s FA-ICG resp. 64,4 r. v skupine bez FA-ICG. Častejšie boli operovaní muži, zrovnateľný bol priemerný BMI 26,8 resp. 27,3 (p=0,403) a rovnako ASA skóre II,III (66 %, 34 %) resp. (62 %, 38 %) (p=0,336). Základné demografické údaje, sú uvedené v tabuľke 1.

Tabuľka 1

Demografické data

	Skupina s FA-ICG (n = 100)	Skupina bez FA-ICG (n = 100)	p-hodnota
Vek (roky) (priemer ± SD, median, rozsah)	62,6 ± 9,7 64,0 (37,0-80,0)	64,4 ± 9,2 66,0 (31,0-81,0)	0,169
Pohlavie (muži/ženy) (n, %)	66 (66 %) / 34 (34 %)	64 (64 %) / 36 (36 %)	0,767
BMI (priemer ± SD, median, rozsah)	26,8 ± 4,5 26,6 (16,9-37,8)	27,3 ± 4,6 26,8 (17,4-40,6)	0,403
ASA II III (n, %)	66 (66 %) 34 (34 %)	62 (62 %) 38 (38 %)	0,336

p - hodnota porovnania pre kvalitatívne premenné vypočítaná Personovým chí-kvadrát testom, pre kvantitatívne premenné Mann-Whitneyovým testom

SD – štandardná odchýlka

BMI – body mass index

ASA – American Society of Anesthesiologists (ASA systém klasifikácie fyzického stavu)

### 2.3.1.1 Pridružené ochorenia

Zastúpenie pacientov s diabetom bolo 18 % v oboch skupinách. Jednalo sa o pacientov, ktorí mali cukrovku v predchorobí v domácom prostredí kompenzovanú perorálnymi antidiabetikmi a inzulínom. Počas hospitalizácie mali hladiny glykémie pravidelne



kontrolované a boli korigované krátkodobo pôsobiacim inzulínom vo včasnom pooperačnom období s prechodom na zavedenú liečbu diabetu v neskoršom období po realimentácii. U žiadneho z pacientov nebol diabetes diagnostikovaný recentne pred operáciou. Monitorácia a liečba diabetu bola vedená v diabetologických ambulanciách podľa spádu.

Pomerný počet pacientov s hypertenziou bol 54 % resp. 60 % ( $p=0,392$ ), s koagulopatiami 2 % resp. 7 %, ( $p=0,172$ ) či s ischemickou chorobou srdčnou 10 % resp. 11 % ( $p=0,818$ ). Zastúpenie týchto diagnóz bolo štatisticky zrovnateľné.

Približne rovnaký výsledok analýzy bol zaznamenaný aj v prípade pacientov užívajúcich kortikosteroidy 3 %, resp. 4 %. Jednalo sa o pacientov, ktorí mali systémové ochorenie dlhodobo stabilizované na terapii kortikosteroidmi s nízkymi dávkami. Jednalo sa o pacientov so systémovým lupusom, astmou a CHOPN. Z dôvodu dlhodobej stabilnej liečby a dlhodobej dobrej kompenzácie týchto ochorení sa aj u týchto pacientov zvažovala a následne bola prevedená primárna anastomóza.

Signifikantne viac bolo pacientov s periférnou aterosklerózou v skupine bez FA-ICG 30 % oproti 50 %. Oproti tomu bolo signifikantne viac fajčiarov v skupine s FA-ICG a to 25 % oproti 12 %. Sledované údaje o pridružených ochoreniach sú uvedené v tabuľke 2.

Tabuľka 2

Porovnanie skupín vzhľadom k pridruženým ochoreniam

	Skupina s FA-ICG (n = 100)	Skupina bez FA-ICG (n = 100)	p-hodnota
Hypertenzia (n, %)	54 (54 %)	60 (60 %)	0,392
Diabetes Mellitus (n, %)	18 (18 %)	18 (18 %)	NA
Periférna ateroskleróza (n, %)	30 (30 %)	54 (54 %)	<0,001
Koagulopatia (n, %)	2 (2 %)	7 (7 %)	0,172
Užívanie kortikoidov (n, %)	3 (3 %)	4 (4 %)	0,897

Ischemická choroba srdečná (n, %)	10 (10 %)	11 (11 %)	0,818
Fajčiari (n, %)	25 (25 %)	12 (13 %)	0,028

p - hodnota porovnania pre kvantitatívne premenné vypočítaná Mann-Whitneyovým testom

SD – štandardná odchýlka

NA – not applicable

### 2.3.1.2 Charakteristiky nádorového ochorenia

Štádium ochorenia bolo klasifikované podľa 8 vydania Union for International Cancer Control (UICC) (83). Porovnaním jednotlivých štádií medzi skupinami sme nezaznamenali rozdiely ( $p=0,344$ ). Pacientov, ktorí podstúpili neoadjuvantnú radiochemoterapiu bolo viac v skupine bez FA-ICG 66% resp. 77 %, tento rozdiel však nebol signifikantný ( $p=0,085$ ). Priemerná vzdialenosť tumoru od análneho okraja (AV) bola 71 mm v oboch skupinách ( $p=0,979$ ). V obidvoch skupinách sme zaznamenali u malého počtu pacientov diskoreláciu medzi predoperačným trojfázovým CT a peroperačným laparoskopickým UZ vyšetrením pečene, v zmysle náhodného zachytenia pečenných metastáz, ktoré na predoperačnom CT abdomen neboli viditeľné. Štádium nádoru a histopatologické zhodnotenie pTNM a údaje o neoadjuvantnej terapii sú uvedené v tabuľke číslo 3.

Tabuľka 3

## Charakteristika nádoru

	Skupina s FA-ICG (n = 100)	Skupina bez FA-ICG (n = 100)	p-hodnota
Štádium			
0	14 (14 %)	16 (16 %)	0,344
I	39 (39 %)	28 (28 %)	
II A	22 (22 %)	20 (20 %)	
III A	3 (3 %)	8 (8 %)	
III B	13 (13 %)	18 (18 %)	
III C	4 (4 %)	3 (3 %)	
IVA	1 (1 %)	5 (5 %)	
(n, %)			
pT0	16 (16 %)	14 (14 %)	
pT1	18 (18 %)	13 (13 %)	
pT2	29 (29 %)	30 (30 %)	
pT3	37 (37 %)	41 (41 %)	
pT4	0 (0 %)	2 (2 %)	
(n, %)			
pN0	80 (80 %)	66 (66 %)	NA
pN1	14 (14 %)	20 (20 %)	
pN2	6 (6 %)	14 (14 %)	
(n, %)			
Neoadjuvantná radio/chemoterapia	66 (66 %)	77 (77 %)	0,085
(n, %)			
Vzdialenosť tumoru od análneho okraja (mm)	71 ± 20	71 ± 24	0,979
(priemer ± SD, median, rozsah)	70 (35-120)	70 (0-120)	

p - hodnota porovnania pre kvantitatívne premenné vypočítaná Mann-Whitneyovým testom

SD – štandardná odchýlka

UICC - Union for International Cancer Control

NA – not applicable

### 2.3.2 Operačné dáta

Súbory sa líšili podielom zastúpených laparoskopických a robotických operácií v prospech robotických operácií v skupine s FA-ICG a to v pomere laparoscopia/robotika 58 % /42 % v skupine FA-ICG oproti 72 % /28 % v skupine bez FA-ICG ( $p=0,040$ ). Tento rozdiel je daný smerovaním pracoviska a rozvojom robotickej chirurgie v posledných rokoch. S nárastom počtu robotických výkonov v skupine FA-ICG súvisí aj nárast priemernej dĺžky operácií, čo vyplýva z technickej podstaty robotických kolorektálnych výkonov. Priemerná dĺžka operácií v skupina FA-ICG bola 259 minút oproti 226 minútam v skupina bez FA-ICG, kde prevládali laparoskopické výkony ( $p=0,001$ ). Nebol zaznamenaný štatisticky významný rozdiel v peroperačnom podaní transfúzií medzi skupinami ( $p=0,155$ ). Peroperačne neboli podané katecholamíny a to v oboch skupinách. Bol zaznamenaný štatisticky významný rozdiel v prezervácii centrálnej intermezenterickej arkády v skupine s ICG-FA a rovnako významný rozdiel bol aj v pertubácii anastomózy silikonovým drénom (NoCoil).

Fluorescenčná angiografia bola úspešne realizovaná u všetkých pacientov, a s intraoperačným podaním fluorescenčného farbiva neboli spojené žiadne negatívne vedľajšie účinky. Zobrazenie perfúzie chirurgický výkon predĺžilo približne o šesť minút. U pätnástich pacientov (15 %) v skupine s využitím FA sme boli nútení posunúť resekčný okraj o 5–60 mm proximálne, kvôli neprítomnosti perfúzie v predpokladanom mieste resekcie. Podrobnosti chirurgického zákroku sú uvedené v tabuľke 4.

Tabuľka 4

## Operačné dáta

	Skupina s FA-ICG (n = 100)	Skupina bez FA-ICG (n = 100)	p-hodnota
Operačná technika (laparoscopia/robotika) (n, %)	58 (58 %) / 42 (42 %)	72 (72 %) / 28 (28 %)	0,040
Prezervácia centrálnej intermezenterickej arkády (n, %)	57 (57 %) / 43 (43 %)	7 (7 %) / 93 (93 %)	<0,0001
Staplerová anastomóza	100 (100 %) / 100 (100 %)	100 (100 %) / 100 (100 %)	NA
Založenie protektívnej ileostómie	100 (100 %) / 100 (100 %)	100 (100 %) / 100 (100 %)	NA
Pertubácia anastomózy (n, %)	53 (53 %) / 47 (47 %)	2 (2 %) / 98 (98 %)	<0,0001
Dĺžka operácie (min) (priemer ± SD, median, rozsah)	259 ± 75 248 (158-710)	226 ± 46 220 (130-365)	<0,001
Peroperačné podanie katecholamínov	0 (0 %)	0 (0 %)	NA
Peroperačné podanie transfúzií (n, %)	0 (0 %)	2 (2 %)	0,155
Zmena chirurgického plánu proximálnej resekcnej línie (n, %)	15 (15 %)	-	-
Vzdialenosť od plánovaného miesta transekcie kolon (cm)	0,5-6	-	-
Dĺžka trvania FA (min) (priemer ± SD, median, rozsah)	5,5 ± 3,1 5 (3-20)	-	-

p - hodnota porovnania pre kvalitatívne premenné vypočítaná Personovým chí-kvadrát testom, pre kvantitatívne premenné Mann-Whitneyovým testom

FA – fluorescenčná angiografia

SD – štandardná odchýlka

NA – not applicable

### 2.3.3 Pooperačný priebeh

Rozdiel v celkových pooperačných komplikáciách nebol medzi skupinami štatisticky významný okrem menej závažných komplikácií (Clavien-Dindo I, II). Počet anastomotických leakov sa v skupine s FA štatisticky významne znížila a to na polovicu (19 % oproti 9 %). V skupine s FA sa znížil počet leakov typu A, zatiaľ čo celkový počet klinicky manifestných leakov B a C sa medzi skupinami nelíšil. Dôvodom vyššej mierny komplikácií v skupine bez FA boli komplikácie vyplývajúce z prítomnosti protektívnej ileostómie (dehydratácia, minerálová dysbalancia). Dôvodom vyššej mierny reoperácií v skupine s FA-ICG boli naopak ranné komplikácie. Protektívna ileostómia bola resekovaná následne u všetkých pacientov v oboch skupinách. Ani v jednej skupine nedošlo k úmrtiu. Pooperačné údaje s komplikáciami sú uvedené v tabuľke 5.

Tabuľka 5

Pooperačné data a komplikácie

	Skupina s FA-ICG (n = 100)	Skupina bez FA-ICG (n = 100)	p-hodnota
Pooperačné komplikácie (n, %)	17 (17 %)	23 (23 %)	0,289
Clavien-Dindo 0	83	77	0,271
Clavien-Dindo I-II	7	14	
Clavien-Dindo III-IV	10	9	
LEAK (n, %)	9 (9 %)	19 (19 %)	0,042
GRADE			0,020
Grade A	2	13	
Grade B	4	1	
Grade C	3	5	

Dĺžka hospitalizácie (dni)	7,8 ± 4,0	8,0 ± 7,1	0,058
(priemer ± SD, median, rozsah)	7,0 (4,0-24,0)	6,0 (4,0-50,0)	
Reoperácie	14 (14 %)	11 (11 %)	0,521
Úmrtnosť (n, %)	0 (0 %)	0 (0 %)	NA
Miera resekcii protektívnej ileostómie (n, %)	(100, 100 %)	(100, 100 %)	NA

p - hodnota porovnania, pre kvalitatívne premenné vypočítaná Personovým chí-kvadrát testom, pre kvantitatívne premenné Mann-Whitneyovým testom

SD – štandardná odchýlka

NA – not applicable

#### 2.3.4 Štatistická analýza súboru FA-ICG

Na základe výsledkov Pearsonovho  $\chi^2$  testu možno vyvodit' záver, že incidencia leaku v našom súbore bola štatisticky významne závislá od FA s ICG (hodnota  $p = 0,042$ , test  $\chi^2$ ), rovnako je závislá od využitia NoCoil (hodnota  $p = 0,032$ , test  $\chi^2$ ) a od výskytu Diabetes mellitus (hodnota  $p = 0,036$ ,  $\chi^2$  test). U pacientov s FA je pravdepodobnosť leaku asi dvakrát nižšia (OR = 2,37). Cramerovo V = 0,130 vykazuje miernu závislosť.

U pacientov bez využitia transanálnej drenáže pomocou NoCoil je pravdepodobnosť leaku (OR = 3,61) asi tri a pol až štyrikrát vyššia. Cramerovo V = 0,136 vykazuje miernu závislosť. Pravdepodobnosť leaku je u pacientov s diabetom asi dva a pol krát vyššia (OR = 2,54). Cramerovo V = 0,130 vykazuje miernu závislosť.

Nezistila sa štatisticky významná závislosť medzi výskytom leaku a premennými ako vek, BMI, pohlavie, ateroskleróza, hypertenzia, ischemická choroba srdca, ASA, neoadjuvantná liečba, štádium ochorenia, lokalizácia nádoru, fajčenie a chirurgická technika. Porovnanie vplyvu kvalitatívnych premenných na výskyt leaku anastomózy je uvedené v tabuľke 6.

Tabuľka 6

Výskyt anastomotického leaku v závislosti na kategóriálnych premenných, skupina ICG-FA

Parametre	p-hodnota	Cramerovo V	OR (95 % CI)	RR (95 % CI)
Pohlavie	0,932	< 0,001	1,04 (0,45; 2,39)	1,01 (0,75; 1,36)
Vek ≥ 65	0,557	0,027	1,27 (0,57; 2,85)	1,14 (0,72; 1,79)
BMI ≥25	0,965	< 0,001	1,02 (0,43; 2,40)	1,01 (0,57; 1,18)
ASA	0,215	0,073	1,66 (0,74; 3,72)	1,23 (0,85; 1,76)
Hypertenzia	0,211	0,074	1,71 (0,73; 4,00)	1,39 (0,79; 2,45)
Ischemická choroba srdečná	0,968	< 0,001	1,03 (0,28; 3,74)	1,00 (0,87; 1,15)
Periférna ateroskleróza	0,756	0,008	1,14 (0,50; 2,58)	1,08 (0,66; 1,77)
Fajčenie	0,518	0,030	1,32 (0,57; 3,05)	1,09 (0,82; 1,47)
Neoadjuvantná radio/chemoterapia	0,371	0,047	1,55 (0,59; 4,04)	1,38 (0,66; 2,92)
Operačná technika (laparo/robot)	0,232	0,069	1,73 (0,70; 4,31)	1,47 (0,75; 2,87)
Prezervácia centrálnej intermezenterickej arkády	0,074	0,111	2,46 (0,89; 6,81)	1,95 (0,86; 4,44)
Diabetes mellitus	<b>0,036</b>	0,130	2,54 (1,04; 6,21)	1,24 (0,96; 1,62)



Intraoperačná FA	<b>0,042</b>	0,130	2,37 (1,02; 5,54)	1,65 (0,94; 2,87)
Transanálny drén (NoCoil)	<b>0,032</b>	0,136	3,61 (1,04;12,49)	2,82 (0,95; 8,42)

p – hodnota vypočítaná Personovým chí-kvadrát testom

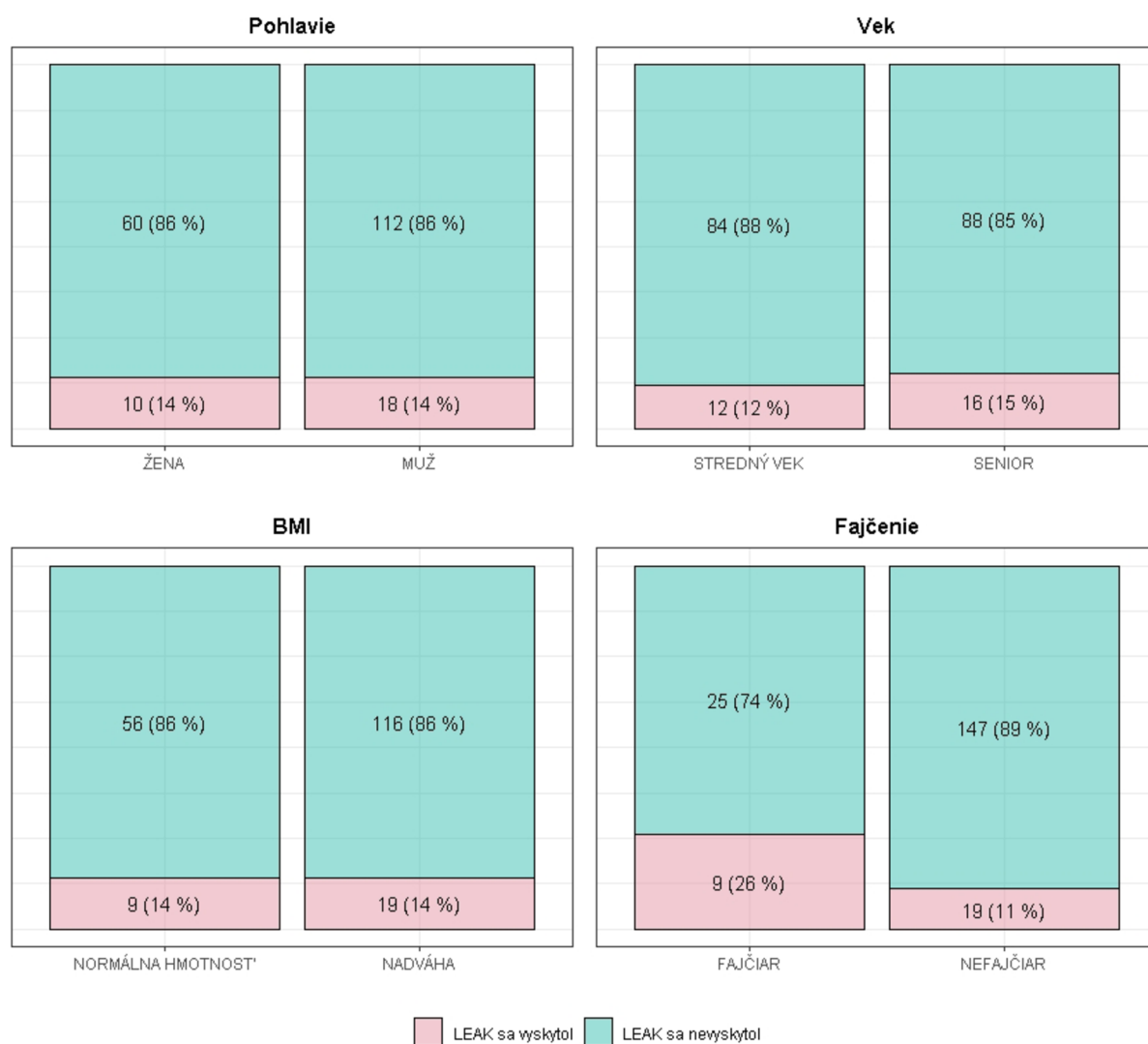
BMI – body mass index

ASA – American Society of Anesthesiologists (ASA systém klasifikácie fyzického stavu)

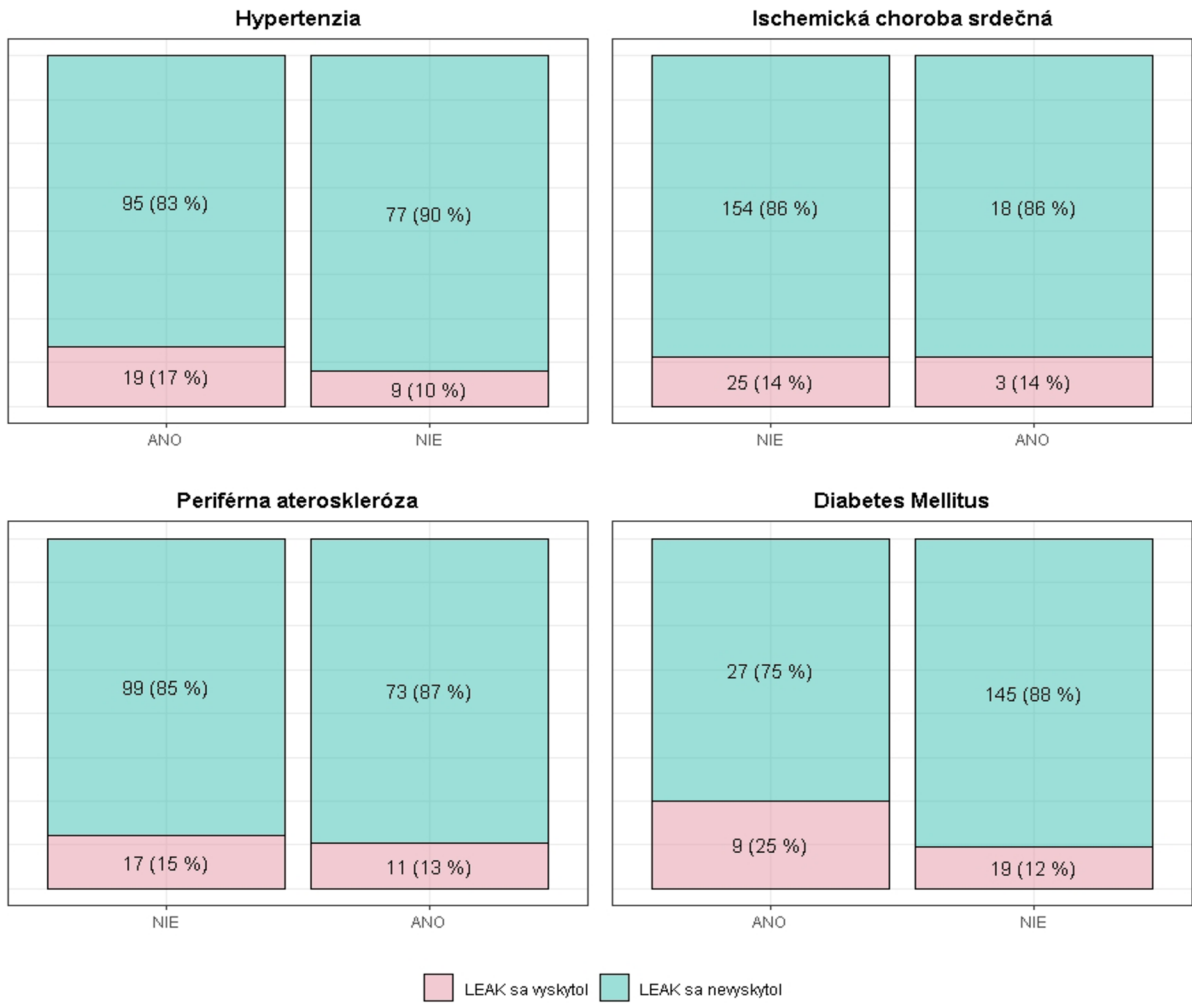
FA – fluorescenčná angiografia

AV – anal verge (análny okraj)

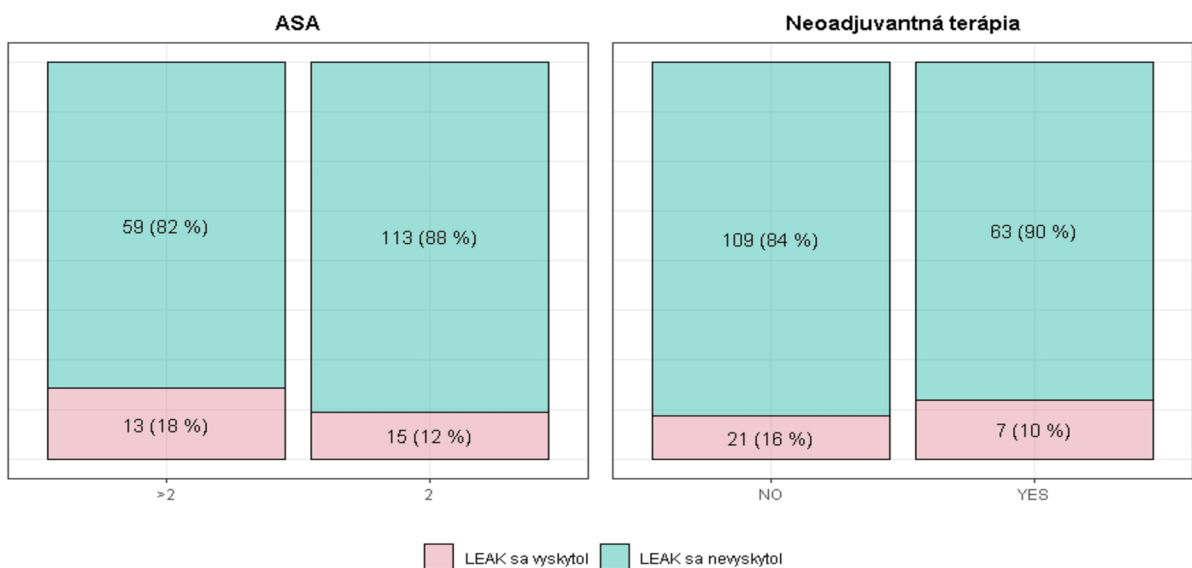
Výsledky analýzy niektorých kvalitatívnych premenných sú uvedené graficky (Graf 1-4).



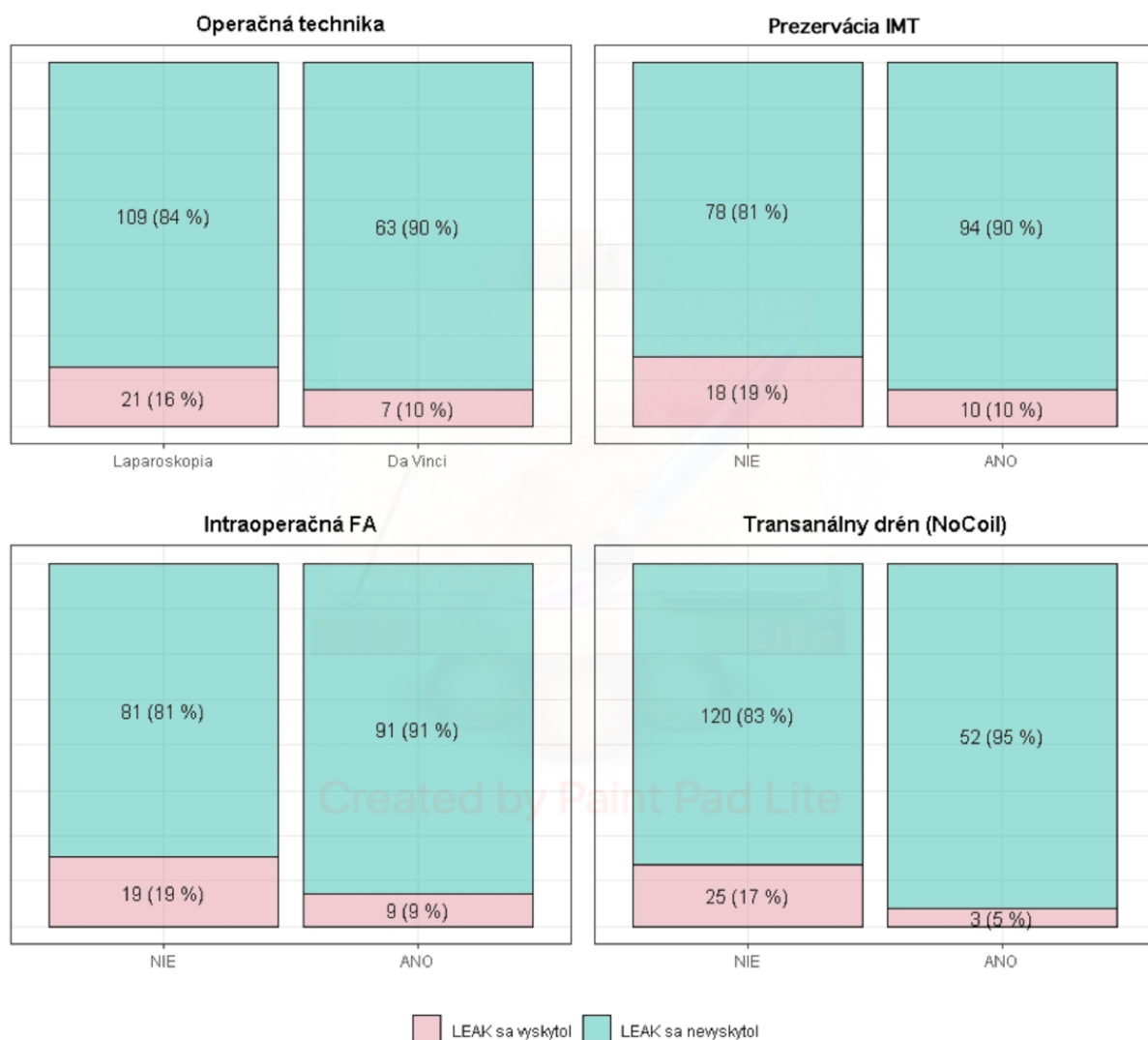
Graf 1. Výskyt leaku v závislosti na premenných pohlavie, vek, BMI, fajčenie



Graf 2. Výskyt leaku v závislosti na premenných hypertenzia, ischemická choroba srdiečná, periférna ateroskleróza, Diabetes Mellitus



Graf 3. Výskyt leaku v závislosti na premenných ASA, neoadjuvantná terapia



Graf 4. Výskyt leaku v závislosti na premenných operačná technika, prezervácia IMT, intraoperačná FA, transanálny drén NoCoil

Do viacrozmernej analýzy boli vybrané faktory na základe výsledkov jednorozmernej analýzy pre p-hodnotu  $\chi^2$  testu menej ako 0,1. V našom súbore pacientov sa viacrozmernou analýzou zistilo, že rizikovým faktorom pre AL je iba prítomnosť ochorenia cukrovkou (hodnota p = 0,044). Tabuľka 7 ukazuje porovnanie jednorozmernej a viacrozmernej analýzy vplyvu premenných na výskyt anastomotického leaku.

Tabuľka 7

Porovnanie výsledkov jednorozmernej a viacrozmernej analýzy vplyvu premenných na výskyt anastomotického leaku. Faktory boli vybrané na základe výsledkov jednorozmernej analýzy (pozri tabuľku 6) pre p-hodnotu  $\chi^2$  testu menej ako 0,1.

	Analýza jednej premennej		Analýza viacerých premenných	
Parameter	p-hodnota <sup>1</sup>	OR (95 % CI)	p-hodnota <sup>2</sup>	OR (95 % CI)
Nízky podváz IMA	0,074	2,46 (0,89; 6,81)	0,330	1,79 (0,54; 6,01)
Intraoperačná FA	<b>0,042</b>	<b>2,37 (1,02; 5,54)</b>	0,803	1,15 (0,37; 3,61)
Diabetes Mellitus	<b>0,036</b>	<b>2,54 (1,04; 6,21)</b>	<b>0,044</b>	<b>2,66 (1,05; 6,71)</b>
Transanálny drén (NoCoil)	<b>0,032</b>	<b>3,61 (1,04; 12,49)</b>	0,113	3,05 (0,71; 13,03)

p-hodnota<sup>1</sup> - vypočítaná Pearsonovým chí-kvadrát-testom

p-hodnota<sup>2</sup> - vyjadrená výsledkom testu pomeru pravdepodobnosti s využitím logistickej regresie

IMA – dolná mesenterická artéria (inferior mesenteric artery)

FA - fluorescenčná angiografia

## 2.4 Diskusia

Predkladaná unicentrická štúdia ukázala výsledky analýzy pomerne homogénneho súboru pacientov (s karcinómom stredného a dolného rekta) a operácií (elektívne nízke predné resekcie s TME vykonávané roboticky alebo laparoskopicky bez konverzie). Podobné štúdie s porovnateľným počtom pacientov boli doteraz publikované len výnimočne (10,20). Vizualizácia tkanivovej perfúzie pomocou ICG bola u všetkých našich pacientov úspešná v súlade so skúsenosťami publikovanými v literatúre (11-13,19). Vykonanie FA predĺžilo operačný čas len mierne a štatisticky nevýznamne. Použitie ICG bolo absolútne bezpečné, vrátane opakovania dávok, v súlade s inými štúdiami (174-184, 188).

U 15 pacientov (15 %) bolo nutné upraviť resekčnú líniu na podklade FA. V dostupnej literatúre sa uvádza, že korekcia resekčnej línie sa pohybuje v rozmedzí od 3,7 do 40 % prípadov (11-13,19). Boni a kol. uvádza zmenu resekčnej línie 4,7 % prípadov (10). V už skôr spomenutej štúdiu autorov Watanabe et al. uvádzajú autori zmenu v resekčnej línii u 5,7 % prípadov (20). V systematickom prehľade na súbore 555 pacientov, ktorí podstúpili kolorektálny resekčný výkon s FA s ICG, autori Blanco-Colino a kol. uviedli zmenu v resekčnej línii u 7,4 % prípadov (4).

V našom súbore pacientov, u ktorých bola resekčná línia posunutá kvôli zlému prekrveniu na základe FA (15 pacientov) sa AL následne vyskytol u 2 z nich. V práci Boni a kol. nie je zmienka o AL u pacientov, u ktorých bola vykonaná podobná korekcia (10).

Hlavným cieľom našej práce bolo posúdiť účinnosť metódy FA na zníženie výskytu AL po mini-invazívnej resekcii rekta s TME pre adenokarcinóm. Dosiahli sme štatisticky významné zníženie výskytu AL (19 % oproti 9 %,  $p = 0,042$ ). Watanabe a kol. s využitím porovnania skupín súčasne vo viacerých parametroch (propensity score matching) zistil pokles incidencie z 10,4 % na 4,7 % pri použití FA (20). V niektorých podobných štúdiách nedošlo dokonca k žiadnemu anastomotickému leaku v ramene s fluorescenčnou angiografiou (10). Rovnaký výsledok, tj. bez prítomnosti leaku, sa dosiahol u menších a heterogénnejších skupín pacientov, ktoré publikovali Sherwinter et al. (21) Ris a kol. (177) alebo Martinek a kol. (188). Systematická metaanalýza autorov Blanco-Colino et al. potvrdzuje pozitívny potenciál FA pri znižovaní ALR pri resekciách pre kolorektálny karcinóm (4).

Sekundárnym cieľom našej štúdie bolo zhodnotiť rizikové faktory anastomotického leaku. Štatistická analýza nepreukázala zvýšené riziko vzniku leaku spojené s pohlavím, vekom, BMI, fajčením, aterosklerózou, hypertenziou, ischemickou chorobou srdca a klasifikáciou ASA. Rovnako nebola rizikom pre vznik leaku lokalizácia nádoru, štádium ochorenia, neoadjuvantná terapia, použitá chirurgická technika (laparoskopická alebo robotická).

Diabetes je uvedený ako možný rizikový faktor AL vo viacerých štúdiách (26,68). Závery našej analýzy ukázali v jednorozmernej analýze dva a pol krát vyššie riziko AL u pacientov s cukrovkou. Vo viacrozmernej analýze sa stala cukrovka naším jediným rizikovým faktorom pre AL. Pacienti v predkladanej práci mali diabetes predoperačne liečený inzulínom alebo perorálnymi antidiabetikami. U žiadneho z pacientov nebol diabetes diagnostikovaný recentne pred operáciou. Monitorácia a liečba diabetu bola vedená v diabetologických ambulanciách podľa spádu. Ich glykémie boli počas perioperačného obdobia pravidelne monitorované a kompenzované krátkodobým inzulínom a pri plnej realimentácii prechádzali na svoju medikáciu, ktorú používali v predoperačnom období, rovnako s pravidelnými kontrolami glykémií.

Transanálna drenáž sa úspešne používa pomerne často na domácich aj zahraničných pracoviskách. Z metaanalýzy publikovanej Wangom a kol. na súbore 909 pacientov je zrejmé, že využitie transanálneho drénu znížilo AL o 8,5 % (116). V našej štúdií sme rovnako potvrdili pozitívny vplyv využitia transanálnej drenáže na zníženie anastomotického leaku ( $p = 0,032$ ).

Pri zavádzaní nových postupov do praxe sme nútení vždy vyhodnocovať ich bezpečnosť a efektivitu v širokom rámci potenciálne rizikových a protektívnych faktorov. Cieľom identifikácie konkrétnych potenciálnych RF anastomotického leaku je úsilie o zníženie rizika skreslenia z hľadiska vyhodnotenia iba jednej premennej. Takto sme v našej populácii pacientov zistili protektívne faktory AL a to použitie FA s ICG a zavedenie transanálneho drénu. Rizikovým faktorom pre anastomotický leak je v našej štúdií diabetes mellitus. Predpokladáme, že tieto výsledky nám následne umožnia upraviť stratégiu u operácií stredného a dolného rekta pre karcinóm, napríklad zavádzať štandardne na konci operácie transanálny NoCoil drén, alebo naopak s využitím FA zakladať protektívnu ileostómiu selektívne. Mohli by sme sa tak vyhnúť potencionálnym komplikáciám, ktoré založenie protektívnej ileostómie prináša (124).

Ďalšími RF vplývajúcimi na anastomotický leak pri nízkych resekciách rekta v literatúre sú pohlavie, štádium a lokalizácia nádoru, neoadjuvantná terapia atď., ktoré sme prekvapivo pre nás, v našej zostave nepotvrdili. Najpravdepodobnejšou príčinou je nedostatočná veľkosť súboru (chyba typu 2) na preukázanie štatistickej významnosti.

Z hľadiska metodiky práce sme si vedomí určitých obmedzení našej štúdie. Jednalo sa o unicentrickú, nerandomizovanú štúdiu, výsledky ktorej nejde zovšeobecňovať. Hodnotenie obrazu FA-ICG v režime rozšírenej reality bolo subjektívne a týkalo sa proximálnej resekcnej línie. Nízka incidencia anastomotického leaku s relatívne malým počtom pacientov sú tiež rizikom štatistickej chyby druhého typu. Uvedenie tejto techniky do praxe prináša aj nové otázky smerujúce k úprave metodiky pri pokračovaní alebo vzniku nových výskumných štúdií. Malo by dopad na ALR využitie metódy FA s ICG na hodnotenie prekrvenia už skonštruovanej kolorektálnej resp. koloanálnej anastomózy a to extraluminálne či endoskopicky? Aký má vplyv na ALR zavedenie nových 3-radových cirkulárnych staplerov? Riešenie týchto problémov by malo zahŕňať štúdie s vysokokvalitnou metodikou (nie nevyhnutne randomizované štúdie) s dostatočným počtom pacientov.

### 3. Záver

Modernizácia vybavenia operačných sál a príliš horlivý rozvoj operačných techník prispieva k skvalitňovaniu chirurgických intervencií a posúva chirurgiu vpred. Jej odrazom je zlepšovanie výsledkov našej chirurgickej práce. Vyhodnocovanie vplyvu de novo zavádzaných prvkov do praxe môže prispieť k zníženiu rizika komplikácií a zlepšovaniu kvality života po operáciách upravením stratégie operačných postupov. Vyhodnocovanie týchto výsledkov by malo byť štandardom a to nie len na "výberových" chirurgických pracoviskách.

Primárnym cieľom predkladanej práce bolo posúdenie účinnosti intraoperačnej fluorescencnej angiografie na zníženie anastomotického leaku po miniinvazívnej nízkej prednej resekcii rekta s totálnou mezorektálnou excíziou (TME) a doublestapling anastomózou. Výsledkom je zistenie, že fluorescencná angiografia s indocyanínovou zeleňou je ľahko vykonateľné a bezpečné vyšetrenie, ktoré umožňuje bezpečné intraoperačné zobrazenie prekrvenia tkanív. Zobrazením prekrvenia v resekčnej línii pri nízkej resekcii rekta, môže prispieť k štatisticky významnému zníženiu pooperačných komplikácií v zmysle zníženia ALR.

Sekundárnym cieľom bolo identifikovať potenciálne rizikové faktory, ktoré ovplyvnili anastomotický leak po LAR s TME a vyhodnotiť ich významnosť. Okrem protektívneho vplyvu FA-ICG na anastomotický leak sme zaznamenali rovnaký protektívny vplyv využitia transanálnej drenáže zavedenej na konci operácie a ponechanej v prvých pooperačných dňoch. Naopak z veľkého množstva všeobecne uznávaných a často v metaanalýzach študovaných rizikových faktorov anastomotického leaku po LAR sme ich vplyv, až na prítomnosť diabetes mellitus, nezaznamenali. Mohla niektoré z ostatných rizikových faktorov eliminovať ustálená vypracovaná operačná technika? Našou odmenou za snahu o štandardizovanie a precízne prevedenie náročných operácií s využitím nových technických možností, by malo byť zníženie počtu najobávanejšej komplikácie po resekcii rekta akou je anastomotický leak.



#### 4. Literatura

1. Damen N, Spilsbury K, Levitt M, Makin G, Salama P, Tan P, Penter C, Platell C. Anastomotic leaks in colorectal surgery. *ANZ J Surg.* 2014 Oct;84(10):763-8. doi: 10.1111/ans.12494. Epub 2014 Jan 24. PMID: 24456182.
2. McDermott FD, Heeney A, Kelly ME, Steele RJ, Carlson GL, Winter DC. Systematic review of preoperative, intraoperative and postoperative risk factors for colorectal anastomotic leaks. *Br J Surg.* 2015 Apr;102(5):462-79. doi: 10.1002/bjs.9697. Epub 2015 Feb 19. PMID: 25703524.
3. Caulfield H, Hyman NH. Anastomotic leak after low anterior resection: a spectrum of clinical entities. *JAMA Surg.* 2013 Feb;148(2):177-82. doi: 10.1001/jamasurgery.2013.413. PMID: 23426596.
4. Blanco-Colino R, Espin-Basany E. Intraoperative use of ICG fluorescence imaging to reduce the risk of anastomotic leakage in colorectal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Tech Coloproctol.* 2018 Jan;22(1):15-23. doi: 10.1007/s10151-017-1731-8. Epub 2017 Dec 11. PMID: 29230591.
5. Karliczek A, Harlaar NJ, Zeebregts CJ, Wiggers T, Baas PC, van Dam GM. Surgeons lack predictive accuracy for anastomotic leakage in gastrointestinal surgery. *Int J Colorectal Dis.* 2009 May;24(5):569-76. doi: 10.1007/s00384-009-0658-6. Epub 2009 Feb 17. PMID: 19221768.
6. Kudzus S, Roesel C, Schachtrupp A, Höer JJ. Intraoperative laser fluorescence angiography in colorectal surgery: a noninvasive analysis to reduce the rate of anastomotic leakage. *Langenbecks Arch Surg.* 2010 Nov;395(8):1025-30. doi: 10.1007/s00423-010-0699-x. Epub 2010 Aug 12. PMID: 20700603.
7. Jafari MD, Lee KH, Halabi WJ, Mills SD, Carmichael JC, Stamos MJ, Pigazzi A. The use of indocyanine green fluorescence to assess anastomotic perfusion during robotic assisted laparoscopic rectal surgery. *Surg Endosc.* 2013 Aug;27(8):3003-8. doi: 10.1007/s00464-013-2832-8. Epub 2013 Feb 13. PMID: 23404152.
8. Vignali A, Gianotti L, Braga M, Radaelli G, Malvezzi L, Di Carlo V. Altered microperfusion at the rectal stump is predictive for rectal anastomotic leak. *Dis Colon Rectum.* 2000 Jan;43(1):76-82. doi: 10.1007/BF02237248. PMID: 10813128.
9. Darwich I, Rustanto D, Friedberg R, Willeke F. Spectrophotometric assessment of bowel perfusion during low anterior resection: a prospective study. *Updates Surg.* 2019

Dec;71(4):677-686. doi: 10.1007/s13304-019-00682-9. Epub 2019 Oct 12. PMID: 31606856; PMCID: PMC6892764.

10. Boni L, Fingerhut A, Marzorati A, Rausei S, Dionigi G, Cassinotti E. Indocyanine green fluorescence angiography during laparoscopic low anterior resection: results of a case-matched study. *Surg Endosc.* 2017 Apr;31(4):1836-1840. doi: 10.1007/s00464-016-5181-6. Epub 2016 Aug 23. PMID: 27553790.

11. Skrovina M, Bencurik V, Martinek L, Machackova M, Bartos J, Anzel P, Stepanova E, Bunakova M, Vomackova K. The significance of intraoperative fluorescence angiography in miniinvasive low rectal resections. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne.* 2020 Mar;15(1):43-48. doi: 10.5114/wiitm.2019.84851. Epub 2019 May 8. PMID: 32117485; PMCID: PMC7020717.

12. Kawada K, Hasegawa S, Wada T, Takahashi R, Hisamori S, Hida K, Sakai Y. Evaluation of intestinal perfusion by ICG fluorescence imaging in laparoscopic colorectal surgery with DST anastomosis. *Surg Endosc.* 2017 Mar;31(3):1061-1069. doi: 10.1007/s00464-016-5064-x. Epub 2016 Jun 28. PMID: 27351656.

13. Jafari MD, Lee KH, Halabi WJ, Mills SD, Carmichael JC, Stamos MJ, Pigazzi A. The use of indocyanine green fluorescence to assess anastomotic perfusion during robotic assisted laparoscopic rectal surgery. *Surg Endosc.* 2013 Aug;27(8):3003-8. doi: 10.1007/s00464-013-2832-8. Epub 2013 Feb 13. PMID: 23404152.

14. Jafari MD, Wexner SD, Martz JE, McLemore EC, Margolin DA, Sherwinter DA, Lee SW, Senagore AJ, Phelan MJ, Stamos MJ. Perfusion assessment in laparoscopic left-sided/anterior resection (PILLAR II): a multi-institutional study. *J Am Coll Surg.* 2015 Jan;220(1):82-92.e1. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2014.09.015. Epub 2014 Sep 28. PMID: 25451666.

15. Kingham TP, Pachter HL. Colonic anastomotic leak: risk factors, diagnosis, and treatment. *J Am Coll Surg.* 2009 Feb;208(2):269-78. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2008.10.015. Epub 2008 Dec 4. PMID: 19228539.

16. Boyle NH, Manifold D, Jordan MH, Mason RC. Intraoperative assessment of colonic perfusion using scanning laser Doppler flowmetry during colonic resection. *J Am Coll Surg.* 2000 Nov;191(5):504-10. doi: 10.1016/s1072-7515(00)00709-2. PMID: 11085730.

17. Sheridan WG, Lowndes RH, Young HL. Tissue oxygen tension as a predictor of colonic anastomotic healing. *Dis Colon Rectum.* 1987 Nov;30(11):867-71. doi: 10.1007/BF02555426. PMID: 3677962.

18. Kologlu M, Yorganci K, Renda N, Sayek I. Effect of local and remote ischemia-reperfusion injury on healing of colonic anastomoses. *Surgery*. 2000 Jul;128(1):99-104. doi: 10.1067/msy.2000.107414. PMID: 10876192.
19. Mizrahi I, Wexner SD. Clinical role of fluorescence imaging in colorectal surgery - a review. *Expert Rev Med Devices*. 2017 Jan;14(1):75-82. doi: 10.1080/17434440.2017.1265444. Epub 2016 Dec 5. PMID: 27899040.
20. Watanabe J, Ishibe A, Suwa Y, Suwa H, Ota M, Kunisaki C, Endo I. Indocyanine green fluorescence imaging to reduce the risk of anastomotic leakage in laparoscopic low anterior resection for rectal cancer: a propensity score-matched cohort study. *Surg Endosc*. 2020 Jan;34(1):202-208. doi: 10.1007/s00464-019-06751-9. Epub 2019 Mar 14. PMID: 30877565.
21. Sherwinter DA, Gallagher J, Donkar T. Intra-operative transanal near infrared imaging of colorectal anastomotic perfusion: a feasibility study. *Colorectal Dis*. 2013 Jan;15(1):91-6. doi: 10.1111/j.1463-1318.2012.03101.x. PMID: 22632448.
22. Mármol I, Sánchez-de-Diego C, Pradilla Dieste A, Cerrada E, Rodríguez Yoldi MJ. Colorectal Carcinoma: A General Overview and Future Perspectives in Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci*. 2017 Jan 19;18(1):197. doi: 10.3390/ijms18010197. PMID: 28106826; PMCID: PMC5297828.
23. <https://gco.iarc.fr/today>
24. [www.svod.cz](http://www.svod.cz)
25. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rödel C, Cervantes A, Arnold D; ESMO Guidelines Committee. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv263. doi: 10.1093/annonc/mdy161. Erratum for: *Ann Oncol*. 2017 Jul 1;28(suppl\_4):iv22-iv40. PMID: 29741565.
26. Stern J, Miller G, Li X, Saxena D. Virome and bacteriome: two sides of the same coin. *Curr Opin Virol*. 2019 Aug; 37:37-43. doi: 10.1016/j.coviro.2019.05.007. Epub 2019 Jun 6. PMID: 31177014; PMCID: PMC6768692.
27. Gupta I, Al Farsi H, Jabeen A, Skenderi F, Al-Thawadi H, AlAhmad YM, Al Moustafa AE, Vranic S. High-Risk Human Papillomaviruses and Epstein-Barr Virus in Colorectal Cancer and Their Association with Clinicopathological Status. *Pathogens*. 2020 Jun 8;9(6):452. doi: 10.3390/pathogens9060452. PMID: 32521661; PMCID: PMC7350373.
28. Bedri S, Sultan AA, Alkhalaf M, Al Moustafa AE, Vranic S. Epstein-Barr virus (EBV) status in colorectal cancer: a mini review. *Hum Vaccin Immunother*. 2019;15(3):603-610. doi:

10.1080/21645515.2018.1543525. Epub 2018 Nov 15. PMID: 30380978; PMCID: PMC6605740.

29. Wilkinson N. Management of Rectal Cancer. *Surg Clin North Am.* 2020 Jun;100(3):615-628. doi: 10.1016/j.suc.2020.02.014. Epub 2020 Apr 15. PMID: 32402304.

30. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Arain MA, Chen YJ, Ciombor KK, Cohen S, Cooper HS, Deming D, Garrido-Laguna I, Grem JL, Gunn A, Hoffe S, Hubbard J, Hunt S, Kirilcuk N, Krishnamurthi S, Messersmith WA, Meyerhardt J, Miller ED, Mulcahy MF, Nurkin S, Overman MJ, Parikh A, Patel H, Pedersen K, Saltz L, Schneider C, Shibata D, Skibber JM, Sofocleous CT, Stoffel EM, Stotsky-Himelfarb E, Willett CG, Johnson-Chilla A, Gurski LA. NCCN Guidelines Insights: Rectal Cancer, Version 6.2020. *J Natl Compr Canc Netw.* 2020 Jul;18(7):806-815. doi: 10.6004/jnccn.2020.0032. PMID: 32634771.

31. Mothe B, Zafar H, Ahmed S. Management of early rectal cancer: Current practice and future. *J Pak Med Assoc.* 2020 Oct;70(10):1799-1806. doi: 10.47391/JPMA.894. PMID: 33159756.

32. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004 Aug;240(2):205-13. doi: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae. PMID: 15273542; PMCID: PMC1360123.

33. Rahbari NN, Weitz J, Hohenberger W, Heald RJ, Moran B, Ulrich A, Holm T, Wong WD, Turet E, Moriya Y, Laurberg S, den Dulk M, van de Velde C, Büchler MW. Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: a proposal by the International Study Group of Rectal Cancer. *Surgery.* 2010 Mar;147(3):339-51. doi: 10.1016/j.surg.2009.10.012. Epub 2009 Dec 11. PMID: 20004450.

34. Park EJ, Baik SH, Kang J, Hur H, Min BS, Lee KY, Kim NK. The Impact of Postoperative Complications on Long-term Oncologic Outcomes After Laparoscopic Low Anterior Resection for Rectal Cancer. *Medicine (Baltimore).* 2016 Apr;95(14):e3271. doi: 10.1097/MD.00000000000003271. PMID: 27057884; PMCID: PMC4998800.

35. Qu H, Liu Y, Bi DS. Clinical risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic anterior resection for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc.* 2015 Dec;29(12):3608-17. doi: 10.1007/s00464-015-4117-x. Epub 2015 Mar 6. PMID: 25743996.

36. Jannasch O, Klinge T, Otto R, Chiapponi C, Udelnow A, Lippert H, Bruns CJ, Mroczkowski P. Risk factors, short and long term outcome of anastomotic leaks in rectal cancer. *Oncotarget.* 2015 Nov 3;6(34):36884-93. doi: 10.18632/oncotarget.5170. PMID: 26392333; PMCID: PMC4742217.

37. Krarup PM, Jorgensen LN, Andreasen AH, Harling H; Danish Colorectal Cancer Group. A nationwide study on anastomotic leakage after colonic cancer surgery. *Colorectal Dis.* 2012 Oct;14(10):e661-7. doi: 10.1111/j.1463-1318.2012.03079.x. PMID: 22564292.
38. Alves A, Panis Y, Trancart D, Regimbeau JM, Pocard M, Valleur P. Factors associated with clinically significant anastomotic leakage after large bowel resection: multivariate analysis of 707 patients. *World J Surg.* 2002 Apr;26(4):499-502. doi: 10.1007/s00268-001-0256-4. Epub 2002 Feb 4. PMID: 11910487.
39. Fujii S, Ishibe A, Ota M, Yamagishi S, Watanabe K, Watanabe J, Kanazawa A, Ichikawa Y, Oba M, Morita S, Hashiguchi Y, Kunisaki C, Endo I. Short-term results of a randomized study between laparoscopic and open surgery in elderly colorectal cancer patients. *Surg Endosc.* 2014 Feb;28(2):466-76. doi: 10.1007/s00464-013-3223-x. PMID: 24122242.
40. Li Y, Wang S, Gao S, Yang C, Yang W, Guo S. Laparoscopic colorectal resection versus open colorectal resection in octogenarians: a systematic review and meta-analysis of safety and efficacy. *Tech Coloproctol.* 2016 Mar;20(3):153-62. doi: 10.1007/s10151-015-1419-x. Epub 2016 Jan 18. PMID: 26783029.
41. Martinek L, Dostalík J, Gunka I, Gunkova P, Zonca P. Ist das Alter ein Risikofaktor für laparoskopische kolorektale Operationen? [Is age a risk factor for laparoscopic colorectal surgery?]. *Zentralbl Chir.* 2011 Jun;136(3):264-8. German. doi: 10.1055/s-0030-1262540. Epub 2010 Dec 23. PMID: 21184387.
42. Mäkelä JT, Kiviniemi H, Laitinen S. Risk factors for anastomotic leakage after left-sided colorectal resection with rectal anastomosis. *Dis Colon Rectum.* 2003 May;46(5):653-60. doi: 10.1007/s10350-004-6627-9. PMID: 12792443.
43. Moran BJ. Predicting the risk and diminishing the consequences of anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer. *Acta Chir Iugosl.* 2010;57(3):47-50. doi: 10.2298/aci1003047m. PMID: 21066983.
44. Richards CH, Campbell V, Ho C, Hayes J, Elliott T, Thompson-Fawcett M. Smoking is a major risk factor for anastomotic leak in patients undergoing low anterior resection. *Colorectal Dis.* 2012 May;14(5):628-33. doi: 10.1111/j.1463-1318.2011.02718.x. PMID: 21749605.
45. Gonçalves CG, Groth AK, Ferreira M, Matias JE, Coelho JC, Campos AC. Influence of preoperative feeding on the healing of colonic anastomoses in malnourished rats. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2009 Jan-Feb;33(1):83-9. doi: 10.1177/0148607108327047. PMID: 19164609.

46. Irvin TT, Goligher JC. Aetiology of disruption of intestinal anastomoses. *Br J Surg*. 1973 Jun;60(6):461-4. doi: 10.1002/bjs.1800600612. PMID: 4715175.
47. Veyrie N, Ata T, Muscari F, Couchard AC, Msika S, Hay JM, Fingerhut A, Dziri C; French Associations for Surgical Research. Anastomotic leakage after elective right versus left colectomy for cancer: prevalence and independent risk factors. *J Am Coll Surg*. 2007 Dec;205(6):785-93. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2007.06.284. Epub 2007 Sep 17. PMID: 18035262.
48. Telem DA, Chin EH, Nguyen SQ, Divino CM. Risk factors for anastomotic leak following colorectal surgery: a case-control study. *Arch Surg*. 2010 Apr;145(4):371-6; discussion 376. doi: 10.1001/archsurg.2010.40. PMID: 20404288.
49. Suding P, Jensen E, Abramson MA, Itani K, Wilson SE. Definitive risk factors for anastomotic leaks in elective open colorectal resection. *Arch Surg*. 2008 Sep;143(9):907-11; discussion 911-2. doi: 10.1001/archsurg.143.9.907. PMID: 18794430.
50. Kang CY, Halabi WJ, Chaudhry OO, Nguyen V, Pigazzi A, Carmichael JC, Mills S, Stamos MJ. Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer. *JAMA Surg*. 2013 Jan;148(1):65-71. doi: 10.1001/2013.jamasurg.2. PMID: 22986932.
51. Phillips B. Reducing gastrointestinal anastomotic leak rates: review of challenges and solutions. *Open Access Surgery*. 2016;9:5-14 <https://doi.org/10.2147/OAS.S54936>
52. Slieker JC, Komen N, Mannaerts GH, Karsten TM, Willemsen P, Murawska M, Jeekel J, Lange JF. Long-term and perioperative corticosteroids in anastomotic leakage: a prospective study of 259 left-sided colorectal anastomoses. *Arch Surg*. 2012 May;147(5):447-52. doi: 10.1001/archsurg.2011.1690. Erratum in: *Arch Surg*. 2012 Aug;147(8):737. Komen, Niels A P [corrected to Komen, Niels]. PMID: 22249852.
53. Trésallet C, Royer B, Godiris-Petit G, Menegaux F. Effect of systemic corticosteroids on elective left-sided colorectal resection with colorectal anastomosis. *Am J Surg*. 2008 Apr;195(4):447-51. doi: 10.1016/j.amjsurg.2007.02.031. PMID: 18304503.
54. Zeeh J, Inglin R, Baumann G, Dirsch O, Riley NE, Gerken G, Büchler MW, Egger B. Mycophenolate mofetil impairs healing of left-sided colon anastomoses. *Transplantation*. 2001 May 27;71(10):1429-35. doi: 10.1097/00007890-200105270-00013. PMID: 11391231.
55. 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 Mar;8(2):104-13. PMID: 9649703.

56. 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 Mar 27;65(6):813-8. doi: 10.1097/00007890-199803270-00008. PMID: 9539093.
57. van der Vliet JA, Willems MC, de Man BM, Lomme RM, Hendriks T. Everolimus interferes with healing of experimental intestinal anastomoses. *Transplantation*. 2006 Dec 15;82(11):1477-83. doi: 10.1097/01.tp.0000246078.09845.9c. PMID: 17164720.
58. Myrelid P, Marti-Gallostra M, Ashraf S, Sunde ML, Tholin M, Oresland T, Lovegrove RE, Tøttrup A, Kjaer DW, George BD. Complications in surgery for Crohn's disease after preoperative antitumour necrosis factor therapy. *Br J Surg*. 2014 Apr;101(5):539-45. doi: 10.1002/bjs.9439. Epub 2014 Feb 26. PMID: 24615529.
59. Subramanian V, Pollok RC, Kang JY, Kumar D. Systematic review of postoperative complications in patients with inflammatory bowel disease treated with immunomodulators. *Br J Surg*. 2006 Jul;93(7):793-9. doi: 10.1002/bjs.5375. PMID: 16710880.
60. Sørensen LT, Jørgensen T, Kirkeby LT, Skovdal J, Vennits B, Wille-Jørgensen P. Smoking and alcohol abuse are major risk factors for anastomotic leakage in colorectal surgery. *Br J Surg*. 1999 Jul;86(7):927-31. doi: 10.1046/j.1365-2168.1999.01165.x. PMID: 10417567.
61. Kim MJ, Shin R, Oh HK, Park JW, Jeong SY, Park JG. The impact of heavy smoking on anastomotic leakage and stricture after low anterior resection in rectal cancer patients. *World J Surg*. 2011 Dec;35(12):2806-10. doi: 10.1007/s00268-011-1286-1. PMID: 21959931.
62. Karliczek A, Harlaar NJ, Zeebregts CJ, Wiggers T, Baas PC, van Dam GM. Surgeons lack predictive accuracy for anastomotic leakage in gastrointestinal surgery. *Int J Colorectal Dis*. 2009 May;24(5):569-76. doi: 10.1007/s00384-009-0658-6. Epub 2009 Feb 17. PMID: 19221768.
63. Vignali A, Fazio VW, Lavery IC, Milsom JW, Church JM, Hull TL, Strong SA, Oakley JR. Factors associated with the occurrence of leaks in stapled rectal anastomoses: a review of 1,014 patients. *J Am Coll Surg*. 1997 Aug;185(2):105-13. doi: 10.1016/s1072-7515(97)00018-5. PMID: 9249076.
64. 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 Oct;18(10):2772-82. doi: 10.1245/s10434-011-1696-1. Epub 2011 Apr 6. PMID: 21468782.
65. Krysa J, Patel V, Taylor J, Williams AB, Carapeti E, George ML. Outcome of patients on renal replacement therapy after colorectal surgery. *Dis Colon Rectum*. 2008 Jun;51(6):961-5. doi: 10.1007/s10350-008-9225-4. Epub 2008 Feb 21. PMID: 18288538.

66. Sarkio S, Halme L, Kyllönen L, Salmela K. Severe gastrointestinal complications after 1,515 adult kidney transplantations. *Transpl Int*. 2004 Oct;17(9):505-10. doi: 10.1007/s00147-004-0748-x. Epub 2004 Sep 30. PMID: 15517164.
67. Haimov M, Glabman S, Schupak E, Neff M, Burrows L. General surgery in patients on maintenance hemodialysis. *Ann Surg*. 1974 Jun;179(6):863-7. doi: 10.1097/00000658-197406000-00008. PMID: 4275820; PMCID: PMC1355916.
68. Hata M, Remmers AR Jr, Lindley JD, Sarles HE, Fish JC. Surgical management of the dialysis patient. *Ann Surg*. 1973 Aug;178(2):134-7. doi: 10.1097/00000658-197308000-00004. PMID: 4579288; PMCID: PMC1355620.
69. Ziegler MA, Catto JA, Riggs TW, Gates ER, Grodsky MB, Wasvary HJ. Risk factors for anastomotic leak and mortality in diabetic patients undergoing colectomy: analysis from a statewide surgical quality collaborative. *Arch Surg*. 2012 Jul;147(7):600-5. doi: 10.1001/archsurg.2012.77. Erratum in: *Arch Surg*. 2012 Sep;147(9):819. PMID: 22430091.
70. Trencheva K, Morrissey KP, Wells M, Mancuso CA, Lee SW, Sonoda T, Michelassi F, Charlson ME, Milsom JW. Identifying important predictors for anastomotic leak after colon and rectal resection: prospective study on 616 patients. *Ann Surg*. 2013 Jan;257(1):108-13. doi: 10.1097/SLA.0b013e318262a6cd. PMID: 22968068.
71. Li Y, Wang J, Ma X, Tan L, Yan Y, Xue C, Hui B, Liu R, Ma H, Ren J. A Review of Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer. *Int J Biol Sci*. 2016 Jul 17;12(8):1022-31. doi: 10.7150/ijbs.15438. PMID: 27489505; PMCID: PMC4971740.
72. Stone HB, Coleman CN, Anscher MS, McBride WH. Effects of radiation on normal tissue: consequences and mechanisms. *Lancet Oncol*. 2003 Sep;4(9):529-36. doi: 10.1016/s1470-2045(03)01191-4. PMID: 12965273.
73. Tibbs MK. Wound healing following radiation therapy: a review. *Radiother Oncol*. 1997 Feb;42(2):99-106. doi: 10.1016/s0167-8140(96)01880-4. PMID: 9106919.
74. Kudszus S, Roesel C, Schachtrupp A, Höer JJ. Intraoperative laser fluorescence angiography in colorectal surgery: a noninvasive analysis to reduce the rate of anastomotic leakage. *Langenbecks Arch Surg*. 2010 Nov;395(8):1025-30. doi: 10.1007/s00423-010-0699-x. Epub 2010 Aug 12. PMID: 20700603.
75. Choi HK, Law WL, Ho JW. Leakage after resection and intraperitoneal anastomosis for colorectal malignancy: analysis of risk factors. *Dis Colon Rectum*. 2006 Nov;49(11):1719-25. doi: 10.1007/s10350-006-0703-2. PMID: 17051321.



76. Bertelsen CA, Andreasen AH, Jørgensen T, Harling H; Danish Colorectal Cancer Group. Anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer: risk factors. *Colorectal Dis.* 2010 Jan;12(1):37-43. doi: 10.1111/j.1463-1318.2008.01711.x. PMID: 19175624.
77. Matthiessen P, Hallböök O, Andersson M, Rutegård J, Sjødahl R. Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection of the rectum. *Colorectal Dis.* 2004 Nov;6(6):462-9. doi: 10.1111/j.1463-1318.2004.00657.x. PMID: 15521937.
78. Saif MW, Elfiky A, Salem RR. Gastrointestinal perforation due to bevacizumab in colorectal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2007 Jun;14(6):1860-9. doi: 10.1245/s10434-006-9337-9. Epub 2007 Mar 14. PMID: 17356952.
79. Eberl T, Jagoditsch M, Klingler A, Tschmelitsch J. Risk factors for anastomotic leakage after resection for rectal cancer. *Am J Surg.* 2008 Oct;196(4):592-8. doi: 10.1016/j.amjsurg.2007.10.023. Epub 2008 Jun 24. PMID: 18571620.
80. Nisar PJ, Lavery IC, Kiran RP. Influence of neoadjuvant radiotherapy on anastomotic leak after restorative resection for rectal cancer. *J Gastrointest Surg.* 2012 Sep;16(9):1750-7. doi: 10.1007/s11605-012-1936-0. Epub 2012 Jun 29. PMID: 22744637.
81. Boccola MA, Buettner PG, Rozen WM, Siu SK, Stevenson AR, Stitz R, Ho YH. Risk factors and outcomes for anastomotic leakage in colorectal surgery: a single-institution analysis of 1576 patients. *World J Surg.* 2011 Jan;35(1):186-95. doi: 10.1007/s00268-010-0831-7. PMID: 20972678.
82. Park JS, Choi GS, Kim SH, Kim HR, Kim NK, Lee KY, Kang SB, Kim JY, Lee KY, Kim BC, Bae BN, Son GM, Lee SI, Kang H. Multicenter analysis of risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic rectal cancer excision: the Korean laparoscopic colorectal surgery study group. *Ann Surg.* 2013 Apr;257(4):665-71. doi: 10.1097/SLA.0b013e31827b8ed9. PMID: 23333881.
83. JD Brierley, MK Gasparowicz, C Wittekind eds. *UICC TNM classification of malignant tumours.* 8th ed. New York: Wiley Blackwell, 2016.
84. 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 Sep;88(9):1157-68. doi: 10.1046/j.0007-1323.2001.01829.x. PMID: 11531861.
85. Akiyoshi T, Ueno M, Fukunaga Y, Nagayama S, Fujimoto Y, Konishi T, Kuroyanagi H, Yamaguchi T. Incidence of and risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic anterior resection with intracorporeal rectal transection and double-stapling technique anastomosis for rectal cancer. *Am J Surg.* 2011 Sep;202(3):259-64. doi:

86. Shogan BD, Carlisle EM, Alverdy JC, Umanskiy K. Do we really know why colorectal anastomoses leak? *J Gastrointest Surg.* 2013 Sep;17(9):1698-707. doi: 10.1007/s11605-013-2227-0. Epub 2013 May 21. PMID: 23690209.
87. van't Sant HP, Weidema WF, Hop WC, Lange JF, Contant CM. Evaluation of morbidity and mortality after anastomotic leakage following elective colorectal surgery in patients treated with or without mechanical bowel preparation. *Am J Surg.* 2011 Sep;202(3):321-4. doi: 10.1016/j.amjsurg.2010.10.018. PMID: 21871987.
88. Scabini S, Rimini E, Romairone E, Scordamaglia R, Damiani G, Pertile D, Ferrando V. Colon and rectal surgery for cancer without mechanical bowel preparation: one-center randomized prospective trial. *World J Surg Oncol.* 2010 Apr 30;8:35. doi: 10.1186/1477-7819-8-35. Retraction in: *World J Surg Oncol.* 2012;10:196. PMID: 20433721; PMCID: PMC2873340.
89. Zmora O, Mahajna A, Bar-Zakai B, Hershko D, Shabtai M, Krausz MM, Ayalon A. Is mechanical bowel preparation mandatory for left-sided colonic anastomosis? Results of a prospective randomized trial. *Tech Coloproctol.* 2006 Jul;10(2):131-5. doi: 10.1007/s10151-006-0266-1. Epub 2006 Jun 19. PMID: 16773286.
90. Slim K, Vicaut E, Launay-Savary MV, Contant C, Chipponi J. Updated systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials on the role of mechanical bowel preparation before colorectal surgery. *Ann Surg.* 2009 Feb;249(2):203-9. doi: 10.1097/SLA.0b013e318193425a. PMID: 19212171.
91. Güenaga KF, Matos D, Wille-Jørgensen P. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Sep 7;2011(9):CD001544. doi: 10.1002/14651858.CD001544.pub4. PMID: 21901677; PMCID: PMC7066937.
92. Nelson RL, Glenny AM, Song F. Antimicrobial prophylaxis for colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jan 21;(1):CD001181. doi: 10.1002/14651858.CD001181.pub3. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;5:CD001181. PMID: 19160191.
93. Roos D, Dijkstra LM, Tijssen JG, Gouma DJ, Gerhards MF, Oudemans-van Straaten HM. Systematic review of perioperative selective decontamination of the digestive tract in elective gastrointestinal surgery. *Br J Surg.* 2013 Nov;100(12):1579-88. doi: 10.1002/bjs.9254. PMID: 24264779.
94. Allen G. Evidence appraisal of Sadahiro S, Suzuki T, Tanaka A, et al. Comparison between oral antibiotics and probiotics as bowel preparation for elective colon cancer surgery

to prevent infection: prospective randomized trial. *Surgery*. 2014;155(3):493-503. AORN J. 2014 Jul;100(1):107-11. doi: 10.1016/j.aorn.2014.05.005. PMID: 25102568.

95. Kiran RP, Murray AC, Chiuzan C, Estrada D, Forde K. Combined preoperative mechanical bowel preparation with oral antibiotics significantly reduces surgical site infection, anastomotic leak, and ileus after colorectal surgery. *Ann Surg*. 2015 Sep;262(3):416-25; discussion 423-5. doi: 10.1097/SLA.0000000000001416. PMID: 26258310.

96. Slieker JC, Komen N, Mannaerts GH, Karsten TM, Willemsen P, Murawska M, Jeekel J, Lange JF. Long-term and perioperative corticosteroids in anastomotic leakage: a prospective study of 259 left-sided colorectal anastomoses. *Arch Surg*. 2012 May;147(5):447-52. doi: 10.1001/archsurg.2011.1690. Erratum in: *Arch Surg*. 2012 Aug;147(8):737. Komen, Niels A P [corrected to Komen, Niels]. PMID: 22249852.

97. Pöpping DM, Elia N, Van Aken HK, Marret E, Schug SA, Kranke P, Wenk M, Tramèr MR. Impact of epidural analgesia on mortality and morbidity after surgery: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Surg*. 2014 Jun;259(6):1056-67. doi: 10.1097/SLA.0000000000000237. PMID: 24096762.

98. Halabi WJ, Kang CY, Nguyen VQ, Carmichael JC, Mills S, Stamos MJ, Pigazzi A. Epidural analgesia in laparoscopic colorectal surgery: a nationwide analysis of use and outcomes. *JAMA Surg*. 2014 Feb;149(2):130-6. doi: 10.1001/jamasurg.2013.3186. PMID: 24336894.

99. Brandstrup B, Tønnesen H, Beier-Holgersen R, Hjortso E, Ørding H, Lindorff-Larsen K, Rasmussen MS, Lannig C, Wallin L, Iversen LH, Gramkow CS, Okholm M, Blemmer T, Svendsen PE, Rottensten HH, Thage B, Riis J, Jeppesen IS, Teilum D, Christensen AM, Graungaard B, Pott F; Danish Study Group on Perioperative Fluid Therapy. Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative fluid regimens: a randomized assessor-blinded multicenter trial. *Ann Surg*. 2003 Nov;238(5):641-8. doi: 10.1097/01.sla.0000094387.50865.23. PMID: 14578723; PMCID: PMC1356139.

100. Nisanevich V, Felsenstein I, Almogy G, Weissman C, Einav S, Matot I. Effect of intraoperative fluid management on outcome after intraabdominal surgery. *Anesthesiology*. 2005 Jul;103(1):25-32. doi: 10.1097/00000542-200507000-00008. PMID: 15983453.

101. Vermeulen H, Hofland J, Legemate DA, Ubbink DT. Intravenous fluid restriction after major abdominal surgery: a randomized blinded clinical trial. *Trials*. 2009 Jul 7;10:50. doi: 10.1186/1745-6215-10-50. PMID: 19583868; PMCID: PMC2717956.

102. Boland MR, Noorani A, Varty K, Coffey JC, Agha R, Walsh SR. Perioperative fluid restriction in major abdominal surgery: systematic review and meta-analysis of randomized, clinical trials. *World J Surg.* 2013 Jun;37(6):1193-202. doi: 10.1007/s00268-013-1987-8. PMID: 23463399.
103. Zakrison T, Nascimento BA Jr, Tremblay LN, Kiss A, Rizoli SB. Perioperative vasopressors are associated with an increased risk of gastrointestinal anastomotic leakage. *World J Surg.* 2007 Aug;31(8):1627-34. doi: 10.1007/s00268-007-9113-4. PMID: 17551781.
104. Brar MS, Brar SS, Dixon E. Perioperative supplemental oxygen in colorectal patients: a meta-analysis. *J Surg Res.* 2011 Apr;166(2):227-35. doi: 10.1016/j.jss.2009.06.007. Epub 2009 Jul 10. PMID: 19922947.
105. Kurz A, Sessler DI, Lenhardt R. Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical-wound infection and shorten hospitalization. Study of Wound Infection and Temperature Group. *N Engl J Med.* 1996 May 9;334(19):1209-15. doi: 10.1056/NEJM199605093341901. PMID: 8606715.
106. van der Pas MH, Haglind E, Cuesta MA, 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 randomized, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:210-218.
107. Bonjer HJ, Deijen CL, Abis GA, Cuesta MA, van der Pas MH, de Lange-de Klerk ES, Lacy AM, Bemelman WA, Andersson J, Angenete E, Rosenberg J, Fuerst A, Haglind E; COLOR II Study Group. A randomized trial of laparoscopic versus open surgery for rectal cancer. *N Engl J Med.* 2015 Apr 2;372(14):1324-32. doi: 10.1056/NEJMoa1414882. PMID: 25830422.
108. 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 Oct;28(10):2988-95. doi: 10.1007/s00464-014-3564-0. Epub 2014 May 23. Erratum in: *Surg Endosc.* 2014 Oct;28(10):2996-7. PMID: 24853855; PMCID: PMC4186976.
109. Kim JS, Cho SY, Min BS, Kim NK. Risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic intracorporeal colorectal anastomosis with a double stapling technique. *J Am Coll Surg.* 2009 Dec;209(6):694-701. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2009.09.021. PMID: 19959036.
110. Ito M, Sugito M, Kobayashi A, Nishizawa Y, Tsunoda Y, Saito N. Relationship between multiple numbers of stapler firings during rectal division and anastomotic leakage after

laparoscopic rectal resection. *Int J Colorectal Dis.* 2008 Jul;23(7):703-7. doi: 10.1007/s00384-008-0470-8. Epub 2008 Apr 1. PMID: 18379795.

111. Park JW, Kang SB, Hao J, Lim SB, Choi HS, Kim DW, Chang HJ, Kim DY, Jung KH, Kim TY, Kang GH, Chie EK, Kim SY, Sohn DK, Kim JS, Lee HS, Kim JH, Jeong SY, Oh JH. Open versus laparoscopic surgery for mid or low rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): 10-year follow-up of an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021 Jul;6(7):569-577. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00094-7. Epub 2021 Apr 23. PMID: 33894918.

112. Ba ZF, Yokoyama Y, Toth B, Rue LW 3rd, Bland KI, Chaudry IH. Gender differences in small intestinal endothelial function: inhibitory role of androgens. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2004 Mar;286(3):G452-7. doi: 10.1152/ajpgi.00357.2003. Epub 2003 Oct 16. PMID: 14563675.

113. Neutzling CB, Lustosa SA, Proenca IM, da Silva EM, Matos D. Stapled versus handsewn methods for colorectal anastomosis surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Feb 15;(2):CD003144. doi: 10.1002/14651858.CD003144.pub2. PMID: 22336786.

114. Slieker JC, Daams F, Mulder IM, Jeekel J, Lange JF. Systematic review of the technique of colorectal anastomosis. *JAMA Surg.* 2013 Feb;148(2):190-201. doi: 10.1001/2013.jamasurg.33. PMID: 23426599.

115. Karliczek A, Jesus EC, Matos D, Castro AA, Atallah AN, Wiggers T. Drainage or nondrainage in elective colorectal anastomosis: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis.* 2006 May;8(4):259-65. doi: 10.1111/j.1463-1318.2006.00999.x. PMID: 16630227.

116. Wang S, Zhang Z, Liu M, Li S, Jiang C. Efficacy of transanal tube placement after anterior resection for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol.* 2016 Mar 31;14:92. doi: 10.1186/s12957-016-0854-0. PMID: 27030245; PMCID: PMC4815125.

117. Shigeta K, Okabayashi K, Baba H, Hasegawa H, Tsuruta M, Yamafuji K, Kubochi K, Kitagawa Y. A meta-analysis of the use of a transanal drainage tube to prevent anastomotic leakage after anterior resection by double-stapling technique for rectal cancer. *Surg Endosc.* 2016 Feb;30(2):543-550. doi: 10.1007/s00464-015-4237-3. Epub 2015 Jun 20. PMID: 26091985.

118. Hüser N, Michalski CW, Erkan M, Schuster T, Rosenberg R, Kleeff J, Friess H. Systematic review and meta-analysis of the role of defunctioning stoma in low rectal cancer

surgery. *Ann Surg.* 2008 Jul;248(1):52-60. doi: 10.1097/SLA.0b013e318176bf65. PMID: 18580207.

119. Tan WS, Tang CL, Shi L, Eu KW. Meta-analysis of defunctioning stomas in low anterior resection for rectal cancer. *Br J Surg.* 2009 May;96(5):462-72. doi: 10.1002/bjs.6594. PMID: 19358171.

120. Chude GG, Rayate NV, Patris V, Koshariya M, Jagad R, Kawamoto J, Lygidakis NJ. Defunctioning loop ileostomy with low anterior resection for distal rectal cancer: should we make an ileostomy as a routine procedure? A prospective randomized study. *Hepatogastroenterology.* 2008 Sep-Oct;55(86-87):1562-7. PMID: 19102343.

121. Ulrich AB, Seiler C, Rahbari N, Weitz J, Büchler MW. Diverting stoma after low anterior resection: more arguments in favor. *Dis Colon Rectum.* 2009 Mar;52(3):412-8. doi: 10.1007/DCR.0b013e318197e1b1. PMID: 19333040.

122. 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 Jan;7(1):51-7. doi: 10.1111/j.1463-1318.2004.00700.x. PMID: 15606585.

123. Lefebure B, Tuech JJ, Bridoux V, Costaglioli B, Scotte M, Teniere P, Michot F. Evaluation of selective defunctioning stoma after low anterior resection for rectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2008 Mar;23(3):283-8. doi: 10.1007/s00384-007-0380-1. Epub 2007 Sep 2. PMID: 17768630.

124. Hanna MH, Vinci A, Pigazzi A. Diverting ileostomy in colorectal surgery: when is it necessary? *Langenbecks Arch Surg.* 2015 Feb;400(2):145-52. doi: 10.1007/s00423-015-1275-1. Epub 2015 Jan 30. PMID: 25633276.

125. Burton TP, Mittal A, Soop M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and anastomotic dehiscence in bowel surgery: systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Dis Colon Rectum.* 2013 Jan;56(1):126-34. doi: 10.1097/DCR.0b013e31825fe927. PMID: 23222290.

126. Biagi JJ, Raphael MJ, Mackillop WJ, Kong W, King WD, Booth CM. Association between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2011 Jun 8;305(22):2335-42. doi: 10.1001/jama.2011.749. PMID: 21642686.

127. Katoh H, Yamashita K, Wang G, Sato T, Nakamura T, Watanabe M. Anastomotic leakage contributes to the risk for systemic recurrence in stage II colorectal cancer. *J*

Gastrointest Surg. 2011 Jan;15(1):120-9. doi: 10.1007/s11605-010-1379-4. Epub 2010 Nov 18. PMID: 21086058.

128. Mirnezami A, Mirnezami R, Chandrakumaran K, Sasapu K, Sagar P, Finan P. Increased local recurrence and reduced survival from colorectal cancer following anastomotic leak: systematic review and meta-analysis. *Ann Surg.* 2011 May;253(5):890-9. doi: 10.1097/SLA.0b013e3182128929. PMID: 21394013.

129. Ptok H, Marusch F, Meyer F, Schubert D, Gastinger I, Lippert H; Study Group Colon/Rectum Carcinoma (Primary Tumour). Impact of anastomotic leakage on oncological outcome after rectal cancer resection. *Br J Surg.* 2007 Dec;94(12):1548-54. doi: 10.1002/bjs.5707. PMID: 17668888.

130. den Dulk M, Marijnen CA, Collette L, Putter H, Pahlman L, Folkesson J, Bosset JF, Rödel C, Bujko K, van de Velde CJ. Multicentre analysis of oncological and survival outcomes following anastomotic leakage after rectal cancer surgery. *Br J Surg.* 2009 Sep;96(9):1066-75. doi: 10.1002/bjs.6694. PMID: 19672927.

131. Boccola MA, Buettner PG, Rozen WM, Siu SK, Stevenson AR, Stitz R, Ho YH. Risk factors and outcomes for anastomotic leakage in colorectal surgery: a single-institution analysis of 1576 patients. *World J Surg.* 2011 Jan;35(1):186-95. doi: 10.1007/s00268-010-0831-7. PMID: 20972678.

132. Nguyen TH, Chokshi RV. Low Anterior Resection Syndrome. *Curr Gastroenterol Rep.* 2020 Aug 4;22(10):48. doi: 10.1007/s11894-020-00785-z. PMID: 32749603; PMCID: PMC8370104.

133. Kwon YH, Jeon SW, Lee YK. Endoscopic management of refractory benign colorectal strictures. *Clin Endosc.* 2013 Sep;46(5):472-5. doi: 10.5946/ce.2013.46.5.472. Epub 2013 Sep 30. PMID: 24143305; PMCID: PMC3797928.

134. Schlegel RD, Dehni N, Parc R, Caplin S, Tiret E. Results of reoperations in colorectal anastomotic strictures. *Dis Colon Rectum.* 2001 Oct;44(10):1464-8. doi: 10.1007/BF02234598. PMID: 11598475.

135. Ashraf SQ, Burns EM, Jani A, Altman S, Young JD, Cunningham C, Faiz O, Mortensen NJ. The economic impact of anastomotic leakage after anterior resections in English NHS hospitals: are we adequately remunerating them? *Colorectal Dis.* 2013 Apr;15(4):e190-8. doi: 10.1111/codi.12125. PMID: 23331871.

136. Frye J, Bokey EL, Chapuis PH, Sinclair G, Dent OF. Anastomotic leakage after resection of colorectal cancer generates prodigious use of hospital resources. *Colorectal Dis.*

2009 Nov;11(9):917-20. doi: 10.1111/j.1463-1318.2008.01728.x. Epub 2008 Oct 28. PMID: 19175646.

137. van't Sant HP, Weidema WF, Hop WC, Lange JF, Contant CM. Evaluation of morbidity and mortality after anastomotic leakage following elective colorectal surgery in patients treated with or without mechanical bowel preparation. *Am J Surg*. 2011 Sep;202(3):321-4. doi: 10.1016/j.amjsurg.2010.10.018. PMID: 21871987.

138. Sajid MS, Ahamd A, Miles WF, Baig MK. Systematic review of oncological outcomes following laparoscopic vs open total mesorectal excision. *World J Gastrointest Endosc*. 2014 May 16;6(5):209-19. doi: 10.4253/wjge.v6.i5.209. PMID: 24891934; PMCID: PMC4024494.

139. Koperna T. Cost-effectiveness of defunctioning stomas in low anterior resections for rectal cancer: a call for benchmarking. *Arch Surg*. 2003 Dec;138(12):1334-8; discussion 1339. doi: 10.1001/archsurg.138.12.1334. PMID: 14662534.

140. Weidenhagen R, Gruetzner KU, Wiecken T, Spelsberg F, Jauch KW. Endoscopic vacuum-assisted closure of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: a new method. *Surg Endosc* 2008; 22:1818–1825 PMID: 18095024 DOI: 10.1007/s00464-007-9706-x

141. Van Koperen PJ, Van Berge Henegouwen MI, Rosman C, Bakker CM, Heres P, Slors JFM, Bemelman WA. The Dutch multicenter experience of the endo-sponge treatment for anastomotic leakage after colorectal surgery. *Surg Endosc* 2009; 23:1379–1383 PMID: 19037698 DOI: 10.1007/s00464-008-0186-4

142. Shalaby M, Emile S, Elfeki H, Sakr A, Wexner SD, Sileri P. Systematic review of endoluminal vacuum-assisted therapy as salvage treatment for rectal anastomotic leakage. *BJS Open* 2019; 3:153–160 PMID: 30957061 DOI: 10.1002/bjs5.50124

143. Kuehn F, Janisch F, Schwandner F, Alsfasser G, Schiffmann L, Gock M, Klar E. Endoscopic vacuum therapy in colorectal surgery. *J Gastrointest Surg* 2016; 20:328–334 PMID: 26597270 DOI: 10.1007/s11605-015-3017-7

144. Strangio G, Zullo A, Ferrara EC, Anderloni A, Carlino A, Jovani M, Ciscato C, Hassan C, Repici A. Endo-sponge therapy for management of anastomotic leakages after colorectal surgery: a case series and review of literature. *Dig Liver Dis* 2015; 47:465–469 PMID: 25769505 DOI: 10.1016/j.dld.2015.02.007

145. Rottoli M, Di Simone MP, Vallicelli C, Vittori L, Liguori G, Boschi L, Poggioli G. Endoluminal vacuum-assisted therapy as treatment for anastomotic leak after ileal pouch—anal anastomosis: a pilot study. *Tech Coloproctol* 2018; 22:223–229. PMID: 29502228 DOI: 10.1007/s10151-018-1762-9



146. Keskin M, Bayram O, Bulut T, Balik E. Effectiveness of endoluminal vacuum-assisted closure therapy (endosponge) for the treatment of pelvic anastomotic leakage after colorectal surgery. *Surg Laparosc Endosc Percutaneous Tech* 2015; 25:505–508. PMID: 26551234 DOI: 10.1097/SLE.0000000000000216
147. Srinivasamurthy D, Wood C, Slater R, Garner J. An initial experience using transanal vacuum therapy in pelvic anastomotic leakage. *Tech Coloproctol* 2013; 17:275–281. PMID: 23111399 DOI: 10.1007/s10151-012-0911-9
148. Arezzo A, Verra M, Passera R, Bullano A, Rapetti L, Morino M. Long-term efficacy of endoscopic vacuum therapy for the treatment of colorectal anastomotic leaks. *Dig Liver Dis* 2015; 47:342–345 PMID: 25563812 DOI: 10.1016/j.dld.2014.12.003
149. Milito G, Lisi G, Venditti D, Campanelli M, Aronadio E, Grande S, Cabry F, Grande M. Endoluminal vacuum therapy as treatment for anastomotic colorectal leakage general surgery. *Surg. Technol. Int* 2017; .30: 1–6. PMID: 28072899
150. Borstlap W, Musters G, Stassen S, van Westreenen H, Hess D, van Dieren S, Festen S, van der Zaag EJ, Tanis PJ, Bemelman WA. Vacuum-assisted early transanal closure of leaking low colorectal anastomoses: the CLEAN study. *Surg. Endosc.* 32: 315–27. PMID: 28664443 DOI: 10.1007/s00464-017-5679-6
151. Mahendran B, Rossi B, Coleman M, Smolarek S. The use of Endo-SPONGE® in rectal anastomotic leaks: a systematic review. *Tech Coloproctol.* 2020 Jul;24(7):685–694. doi: 10.1007/s10151-020-02200-1. Epub 2020 May 6. PMID: 32377984.
152. Sharp G, Steffens D, Koh CE. Evidence of negative pressure therapy for anastomotic leak: a systematic review. *ANZ J Surg* 2021; 91:537-545. PMID: 33480168 DOI: 10.1111/ans.16581
153. Popivanov GI, Mutafchiyski VM, Cirocchi R, Chipeva SD, Vasilev VV, Kjossev KT, Tabakov MS. Endoluminal negative pressure therapy in colorectal anastomotic leaks. *Colorectal Dis* 2019; 22:243-253. PMID: 31274227 DOI: 10.1111/codi.14754
154. Yannuzzi LA. Indocyanine green angiography: a perspective on use in the clinical setting. *Am J Ophthalmol.* 2011 May;151(5):745-751.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2011.01.043. PMID: 21501704.
155. Emile SH, Elfeki H, Shalaby M, Sakr A, Sileri P, Laurberg S, Wexner SD. Sensitivity and specificity of indocyanine green near-infrared fluorescence imaging in detection of metastatic lymph nodes in colorectal cancer: Systematic review and meta-analysis. *J Surg Oncol.* 2017 Nov;116(6):730-740. doi: 10.1002/jso.24701. Epub 2017 Jun 1. PMID: 28570748.

156. Nagata K, Endo S, Hidaka E, Tanaka J, Kudo SE, Shiokawa A. Laparoscopic sentinel node mapping for colorectal cancer using infrared ray laparoscopy. *Anticancer Res.* 2006 May-Jun;26(3B):2307-11. PMID: 16821607.
157. Watanabe J, Ota M, Suwa Y, Ishibe A, Masui H, Nagahori K. Evaluation of lymph flow patterns in splenic flexural colon cancers using laparoscopic real-time indocyanine green fluorescence imaging. *Int J Colorectal Dis.* 2017 Feb;32(2):201-207. doi: 10.1007/s00384-016-2669-4. Epub 2016 Oct 1. PMID: 27695977.
158. Cahill RA, Anderson M, Wang LM, Lindsey I, Cunningham C, Mortensen NJ. Near-infrared (NIR) laparoscopy for intraoperative lymphatic road-mapping and sentinel node identification during definitive surgical resection of early-stage colorectal neoplasia. *Surg Endosc.* 2012 Jan;26(1):197-204. doi: 10.1007/s00464-011-1854-3. Epub 2011 Aug 19. PMID: 21853392.
159. Burghgraef TA, Zweep AL, Sikkenk DJ, van der Pas MHGM, Verheijen PM, Consten ECJ. In vivo sentinel lymph node identification using fluorescent tracer imaging in colon cancer: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2021 Feb;158:103149. doi: 10.1016/j.critrevonc.2020.103149. Epub 2020 Nov 11. PMID: 33450679.
160. Tuech JJ, Pessaux P, Regenet N, Bergamaschi R, Colson A. Sentinel lymph node mapping in colon cancer. *Surg Endosc.* 2004 Dec;18(12):1721-9. doi: 10.1007/s00464-004-9031-6. Epub 2004 Oct 26. PMID: 15643527.
161. Chand M, Keller DS, Joshi HM, Devoto L, Rodriguez-Justo M, Cohen R. Feasibility of fluorescence lymph node imaging in colon cancer: FLICC. *Tech Coloproctol.* 2018 Apr;22(4):271-277. doi: 10.1007/s10151-018-1773-6. Epub 2018 Mar 17. PMID: 29551004.
162. Nishigori N, Koyama F, Nakagawa T, Nakamura S, Ueda T, Inoue T, Kawasaki K, Obara S, Nakamoto T, Fujii H, Nakajima Y. Visualization of Lymph/Blood Flow in Laparoscopic Colorectal Cancer Surgery by ICG Fluorescence Imaging (Lap-IGFI). *Ann Surg Oncol.* 2016 Feb;23 Suppl 2:S266-74. doi: 10.1245/s10434-015-4509-0. Epub 2015 Mar 24. PMID: 25801355.
163. Liberale G, Bourgeois P, Larsimont D, Moreau M, Donckier V, Ishizawa T. Indocyanine green fluorescence-guided surgery after IV injection in metastatic colorectal cancer: A systematic review. *Eur J Surg Oncol.* 2017 Sep;43(9):1656-1667. doi: 10.1016/j.ejso.2017.04.015. Epub 2017 May 8. PMID: 28579357.
164. Liberale G, Vankerckhove S, Caldon MG, Ahmed B, Moreau M, Nakadi IE, Larsimont D, Donckier V, Bourgeois P; Group R&D for the Clinical Application of Fluorescence Imaging

of the Jules Bordet's Institute. Fluorescence Imaging After Indocyanine Green Injection for Detection of Peritoneal Metastases in Patients Undergoing Cytoreductive Surgery for Peritoneal Carcinomatosis From Colorectal Cancer: A Pilot Study. *Ann Surg*. 2016 Dec;264(6):1110-1115. doi: 10.1097/SLA.0000000000001618. PMID: 27828822.

165. Lieto E, Auricchio A, Cardella F, Mabilia A, Basile N, Castellano P, Orditura M, Galizia G. Fluorescence-Guided Surgery in the Combined Treatment of Peritoneal Carcinomatosis from Colorectal Cancer: Preliminary Results and Considerations. *World J Surg*. 2018 Apr;42(4):1154-1160. doi: 10.1007/s00268-017-4237-7. PMID: 28929277.

166. Tanaka E, Ohnishi S, Laurence RG, Choi HS, Humblet V, Frangioni JV. Real-time intraoperative ureteral guidance using invisible near-infrared fluorescence. *J Urol*. 2007 Nov;178(5):2197-202. doi: 10.1016/j.juro.2007.06.049. Epub 2007 Sep 17. PMID: 17870110; PMCID: PMC2505174.

167. Siddighi S, Yune JJ, Hardesty J. Indocyanine green for intraoperative localization of ureter. *Am J Obstet Gynecol*. 2014 Oct;211(4):436.e1-2. doi: 10.1016/j.ajog.2014.05.017. Epub 2014 May 14. PMID: 24835212.

168. Foppa C, Spinelli A. Ureteric identification with indocyanine green fluorescence in laparoscopic redo pouch surgery. *Tech Coloproctol*. 2018 Aug;22(8):627-628. doi: 10.1007/s10151-018-1838-6. Epub 2018 Aug 28. PMID: 30167911.

169. Gila-Bohórquez A, Gómez-Menchero J, García-Moreno JL, Suárez-Grau JM, Guadalajara-Jurado JF. Utility of indocyanine green for intra-operative localization of ureter in complex colo-rectal surgery. *Cir Esp*. 2019 Apr;97(4):233-234. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ciresp.2018.07.006. Epub 2018 Sep 18. PMID: 30241671.

170. Predina JD, Newton AD, Corbett C, Shin M, Sulfyok LF, Okusanya OT, Delikatny EJ, Nie S, Gaughan C, Jarrar D, Pechet T, Kucharczuk JC, Singhal S. Near-infrared intraoperative imaging for minimally invasive pulmonary metastasectomy for sarcomas. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019 May;157(5):2061-2069. doi: 10.1016/j.jtcvs.2018.10.169. Epub 2018 Dec 14. PMID: 31288365; PMCID: PMC6625353.

171. Yamada Y, Hoshino K, Mori T, Kawaida M, Abe K, Takahashi N, Fujimura T, Kameyama K, Kuroda T. Metastasectomy of Hepatoblastoma Utilizing a Novel Overlay Fluorescence Imaging System. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2018 Sep;28(9):1152-1155. doi: 10.1089/lap.2017.0735. Epub 2018 Jun 15. PMID: 29906233.

172. Miyazaki Y, Kurata M, Oshiro Y, Shimomura O, Takahashi K, Oda T, Ohkohchi N. Indocyanine green fluorescence-navigated laparoscopic metastasectomy for peritoneal

metastasis of hepatocellular carcinoma: a case report. *Surg Case Rep.* 2018 Nov 7;4(1):130. doi: 10.1186/s40792-018-0537-x. PMID: 30406329; PMCID: PMC6221853.

173. Achterberg FB, Sibinga Mulder BG, Meijer RPJ, Bonsing BA, Hartgrink HH, Mieog JSD, Zlitni A, Park SM, Farina Sarasqueta A, Vahrmeijer AL, Swijnenburg RJ. Real-time surgical margin assessment using ICG-fluorescence during laparoscopic and robot-assisted resections of colorectal liver metastases. *Ann Transl Med.* 2020 Nov;8(21):1448. doi: 10.21037/atm-20-1999. PMID: 33313193; PMCID: PMC7723628.

174. Reinhart MB, Huntington CR, Blair LJ, Heniford BT, Augenstein VA. Indocyanine Green: Historical Context, Current Applications, and Future Considerations. *Surg Innov.* 2016 Apr;23(2):166-75. doi: 10.1177/1553350615604053. Epub 2015 Sep 10. PMID: 26359355.

175. Benson RC, Kues HA. Fluorescence properties of indocyanine green as related to angiography. *Phys Med Biol.* 1978 Jan;23(1):159-63. doi: 10.1088/0031-9155/23/1/017. PMID: 635011.

176. Boni L, David G, Mangano A, Dionigi G, Rausei S, Spampatti S, Cassinotti E, Fingerhut A. Clinical applications of indocyanine green (ICG) enhanced fluorescence in laparoscopic surgery. *Surg Endosc.* 2015 Jul;29(7):2046-55. doi: 10.1007/s00464-014-3895-x. Epub 2014 Oct 11. PMID: 25303914; PMCID: PMC4471386.

177. Ris F, Liot E, Buchs NC, Kraus R, Ismael G, Belfontali V, Douissard J, Cunningham C, Lindsey I, Guy R, Jones O, George B, Morel P, Mortensen NJ, Hompes R, Cahill RA; Near-Infrared Anastomotic Perfusion Assessment Network VOIR. Multicentre phase II trial of near-infrared imaging in elective colorectal surgery. *Br J Surg.* 2018 Sep;105(10):1359-1367. doi: 10.1002/bjs.10844. Epub 2018 Apr 16. PMID: 29663330; PMCID: PMC6099466.

178. Kim JC, Lee JL, Yoon YS, Alotaibi AM, Kim J. Utility of indocyanine-green fluorescent imaging during robot-assisted sphincter-saving surgery on rectal cancer patients. *Int J Med Robot.* 2016 Dec;12(4):710-717. doi: 10.1002/rcs.1710. Epub 2015 Oct 21. PMID: 26486376.

179. van den Bos J, Al-Taher M, Schols RM, van Kuijk S, Bouvy ND, Stassen LPS. Near-Infrared Fluorescence Imaging for Real-Time Intraoperative Guidance in Anastomotic Colorectal Surgery: A Systematic Review of Literature. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2018 Feb;28(2):157-167. doi: 10.1089/lap.2017.0231. Epub 2017 Nov 6. PMID: 29106320.

180. De Nardi P, Elmore U, Maggi G, Maggiore R, Boni L, Cassinotti E, Fumagalli U, Gardani M, De Pascale S, Parise P, Vignali A, Rosati R. Intraoperative angiography with indocyanine green to assess anastomosis perfusion in patients undergoing laparoscopic

- colorectal resection: results of a multicenter randomized controlled trial. *Surg Endosc.* 2020 Jan;34(1):53-60. doi: 10.1007/s00464-019-06730-0. Epub 2019 Mar 21. PMID: 30903276.
181. Lin J, Zheng B, Lin S, Chen Z, Chen S. The efficacy of intraoperative ICG fluorescence angiography on anastomotic leak after resection for colorectal cancer: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2021 Jan;36(1):27-39. doi: 10.1007/s00384-020-03729-1. Epub 2020 Sep 4. PMID: 32886195.
182. Song M, Liu J, Xia D, Yao H, Tian G, Chen X, Liu Y, Jiang Y, Li Z. Assessment of intraoperative use of indocyanine green fluorescence imaging on the incidence of anastomotic leakage after rectal cancer surgery: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Tech Coloproctol.* 2021 Jan;25(1):49-58. doi: 10.1007/s10151-020-02335-1. Epub 2020 Sep 3. PMID: 32885328.
183. Shen Y, Yang T, Yang J, Meng W, Wang Z. Intraoperative indocyanine green fluorescence angiography to prevent anastomotic leak after low anterior resection for rectal cancer: a meta-analysis. *ANZ J Surg.* 2020 Nov;90(11):2193-2200. doi: 10.1111/ans.15809. Epub 2020 Mar 11. PMID: 32159273.
184. Diana M, Halvax P, Dallemagne B, Nagao Y, Diemunsch P, Charles AL, Agnus V, Soler L, Demartines N, Lindner V, Geny B, Marescaux J. Real-time navigation by fluorescence-based enhanced reality for precise estimation of future anastomotic site in digestive surgery. *Surg Endosc.* 2014 Nov;28(11):3108-18. doi: 10.1007/s00464-014-3592-9. Epub 2014 Jun 10. PMID: 24912446.
185. Chang YK, Foo CC, Yip J, Wei R, Ng KK, Lo O, Choi HK, Law WL. The impact of indocyanine-green fluorescence angiogram on colorectal resection. *Surgeon.* 2019 Oct;17(5):270-276. doi: 10.1016/j.surge.2018.08.006. Epub 2018 Sep 5. PMID: 30195865.
186. Son GM, Kwon MS, Kim Y, Kim J, Kim SH, Lee JW. Quantitative analysis of colon perfusion pattern using indocyanine green (ICG) angiography in laparoscopic colorectal surgery. *Surg Endosc.* 2019 May;33(5):1640-1649. doi: 10.1007/s00464-018-6439-y. Epub 2018 Sep 10. PMID: 30203201; PMCID: PMC6484815.
187. R Core Team (2019). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>
188. Martínek L, Pazdírek F, Hoch J, Kocián P. Technické aspekty fluorescenční angiografie pro peroperační hodnocení perfuze anastomózy v kolorektální chirurgii [Intra-operative fluorescence angiography of colorectal anastomotic perfusion: a technical aspects]. *Rozhl Chir.* 2018 Spring;97(4):167-171. Czech. PMID: 29726262.

189. Martínek L.: Význam peroperační fluorescenční angiografie pro hodnocení vitality anastomózy v kolorektální chirurgii, 2017, Univerzita Karlova v Praze, Chirurgická klinika 2., LF UK a FN Motol, habilitační práce
190. Příbylová L., Briš R., Martínek L., Benčurik V.: The use of survival analysis to investigate risk factors for anastomotic leak, Proceedings of the International Conference on Information and Digital Technologies 2019, June 25-27, pg. 386-395, Zilina, Slovakia, ISBN 978-1-7281-1400-2, c 2019 IEEE
191. Příbylová L.: Stochastické modelování a optimalizace rizik, 2019, VŠB-TU Ostrava, dizertační práce
192. Novák V.: Aplikace logistické regrese v biomedicině, 2021, VŠB-TU Ostrava, bakalářská práce
193. Rondelli F, Pasculli A, De Rosa M, Avenia S, Bugiantella W. Is routine splenic flexure mobilization always necessary in laparotomic or laparoscopic anterior rectal resection? A systematic review and comprehensive meta-analysis. *Updates Surg.* 2021 Oct;73(5):1643-1661. doi: 10.1007/s13304-021-01135-y. Epub 2021 Jul 24. PMID: 34302604.
194. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83. doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8. PMID: 3558716.
195. Kartheuser AH, Leonard DF, Penninckx F, Paterson HM, Brandt D, Remue C, Bugli C, Dozois E, Mortensen N, Ris F, Tiret E; Waist Circumference Study Group. Waist circumference and waist/hip ratio are better predictive risk factors for mortality and morbidity after colorectal surgery than body mass index and body surface area. *Ann Surg.* 2013 Nov;258(5):722-30. doi: 10.1097/SLA.0b013e3182a6605a. PMID: 24096768.
196. Watanabe J, Tatsumi K, Ota M, Suwa Y, Suzuki S, Watanabe A, Ishibe A, Watanabe K, Akiyama H, Ichikawa Y, Morita S, Endo I. The impact of visceral obesity on surgical outcomes of laparoscopic surgery for colon cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2014 Mar;29(3):343-51. doi: 10.1007/s00384-013-1803-9. Epub 2013 Dec 3. PMID: 24297037.
197. Hata H, Yamaguchi T, Hasegawa S, Nomura A, Hida K, Nishitai R, Yamanokuchi S, Yamanaka T, Sakai Y. Oral and Parenteral Versus Parenteral Antibiotic Prophylaxis in Elective Laparoscopic Colorectal Surgery (JMTO PREV 07-01): A Phase 3, Multicenter, Open-label, Randomized Trial. *Ann Surg.* 2016 Jun;263(6):1085-91. doi: 10.1097/SLA.0000000000001581. PMID: 26756752.
198. Bruzzi M, M'harzi L, El Batti S, Ghazaleh RA, Taieb J, Poghosyan T, Berger A, Chevallier JM, Douard R. Inter-mesenteric connections between the superior and inferior

mesenteric arteries for left colonic vascularization: implications for colorectal surgery. *Surg Radiol Anat.* 2019 Mar;41(3):255-264. doi: 10.1007/s00276-018-2139-5. Epub 2018 Nov 26. PMID: 30478643.

199. Bertelli L, Lorenzini L, Bertelli E. The arterial vascularization of the large intestine. Anatomical and radiological study. *Surg Radiol Anat.* 1996;18 Suppl 1:A1-6, S1-59. PMID: 9122831.

200. Meyers MA. Griffiths' point: critical anastomosis at the splenic flexure. Significance in ischemia of the colon. *AJR Am J Roentgenol.* 1976 Jan;126(1):77-94. doi: 10.2214/ajr.126.1.77. PMID: 175688.

201. Miyake H, Murono K, Kawai K, Hata K, Tanaka T, Nishikawa T, Otani K, Sasaki K, Kaneko M, Emoto S, Nozawa H. Evaluation of the vascular anatomy of the left-sided colon focused on the accessory middle colic artery: a single-centre study of 734 patients. *Colorectal Dis.* 2018 Nov;20(11):1041-1046. doi: 10.1111/codi.14287. Epub 2018 Jun 19. PMID: 29877028.

202. Voron T, Douard R, Berger A. Conservation of the left colic artery during laparoscopic left-hemicolectomy for cancer. *J Visc Surg.* 2016 Feb;153(1):39-43. doi: 10.1016/j.jvisc Surg.2015.12.001. Epub 2016 Jan 28. PMID: 26830384.

203. Lange JF, Komen N, Akkerman G, Nout E, Horstmanshoff H, Schlesinger F, Bonjer J, Kleinrensink GJ. Riolan's arch: confusing, misnomer, and obsolete. A literature survey of the connection(s) between the superior and inferior mesenteric arteries. *Am J Surg.* 2007 Jun;193(6):742-8. doi: 10.1016/j.amjsurg.2006.10.022. PMID: 17512289.

204. Douard R, Chevallier JM, Delmas V, Cugnenc PH. Clinical interest of digestive arterial trunk anastomoses. *Surg Radiol Anat.* 2006 Jun;28(3):219-27. doi: 10.1007/s00276-006-0098-8. Epub 2006 Mar 18. PMID: 16547602.

205. Bonnet S, Berger A, Hentati N, Abid B, Chevallier JM, Wind P, Delmas V, Douard R. High tie versus low tie vascular ligation of the inferior mesenteric artery in colorectal cancer surgery: impact on the gain in colon length and implications on the feasibility of anastomoses. *Dis Colon Rectum.* 2012 May;55(5):515-21. doi: 10.1097/DCR.0b013e318246f1a2. PMID: 22513429.

206. Wang Y, Shu W, Ouyang A, Wang L, Sun Y, Liu G. The New Concept of Physiological "Riolan's Arch" and the Reconstruction Mechanism of Pathological Riolan's Arch After High Ligation of the Inferior Mesenteric Artery by CT Angiography-Based Small Vessel Imaging. *Front Physiol.* 2021 Jun 22;12:641290. doi: 10.3389/fphys.2021.641290. PMID: 34239446; PMCID: PMC8257958.

207. Bonnet S, Abid B, Wind P, Delmas V, Douard R. Anatomical basis of laparoscopic medial-to-lateral mobilization of the descending colon. *Clin Anat*. 2013 Apr;26(3):377-85. doi: 10.1002/ca.22191. Epub 2013 Jan 21. PMID: 23339112.
208. Ambrosetti P, Robert J, Mathey P, Rohner A. Left-sided colon and colorectal anastomoses: Doppler ultrasound as an aid to assess bowel vascularization. A prospective evaluation of 200 consecutive elective cases. *Int J Colorectal Dis*. 1994;9(4):211-4. doi: 10.1007/BF00292253. PMID: 7876727.
209. Hallböök O, Johansson K, Sjö Dahl R. Laser Doppler blood flow measurement in rectal resection for carcinoma--comparison between the straight and colonic J pouch reconstruction. *Br J Surg*. 1996 Mar;83(3):389-92. doi: 10.1002/bjs.1800830330. PMID: 8665202.
210. Seike K, Koda K, Saito N, Oda K, Kosugi C, Shimizu K, Miyazaki M. Laser Doppler assessment of the influence of division at the root of the inferior mesenteric artery on anastomotic blood flow in rectosigmoid cancer surgery. *Int J Colorectal Dis*. 2007 Jun;22(6):689-97. doi: 10.1007/s00384-006-0221-7. Epub 2006 Nov 3. PMID: 17082922.
211. Karliczek A, Benaron DA, Baas PC, Zeebregts CJ, Wiggers T, van Dam GM. Intraoperative assessment of microperfusion with visible light spectroscopy for prediction of anastomotic leakage in colorectal anastomoses. *Colorectal Dis*. 2010 Oct;12(10):1018-25. doi: 10.1111/j.1463-1318.2009.01944.x. PMID: 19681979.
212. Hirano Y, Omura K, Tatsuzawa Y, Shimizu J, Kawaura Y, Watanabe G. Tissue oxygen saturation during colorectal surgery measured by near-infrared spectroscopy: pilot study to predict anastomotic complications. *World J Surg*. 2006 Mar;30(3):457-61. doi: 10.1007/s00268-005-0271-y. PMID: 16479348.
213. Parmeggiani F, De Angelis N, Carra MC, et al. Intraoperative colonoscopy control for colorectal-anastomotic leakage: a new solution for an old problem a pilot study. *Gastrointest Endosc* 2012;75:AB178.



## 5. Zoznam použitých skratiek

AJCC/UICC	Americká spoločnosť TNM nádorové klasifikácie (American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control)
AL	anastomotický leak
ALR	anastomotic leakage rate
AMI	arteria mesenterica inferior
AMS	arteria mesenterica superior
ASA	American Society of Anesthesiologists (ASA systém klasifikácie fyzického stavu pacienta)
AV	anal verge
BMI	body mass index
BRAF	názov mutovaného génu
C-D	Clavien – Dindo klasifikácia
CIN	chromozomálna nestabilita
CIMP	fenotyp ostrovného metylátora
c-MYC	názov mutovaného génu
CRC	kolorektálny karcinóm
CRT	chemoradioterapia
CT	počítačová tomografia
DFS	prežitie bez rekurencie ochorenia
EGFR	receptoru epidermálneho rastu
EMR	endoskopická mukózna resekcia
ERAS	Enhanced Recovery after Surgery
ESD	endoskopická submukózna disekcia
EU	Európska Únia
EVT	endoluminálna vákuová terapia
FA	fluorescenčná angiografia
GIT	gastrointestinálny trakt
HCD	pravostranná hemikolektómia
HCS	ľavostranná hemikolektómia
CHT	chemoterapia
ICG	indocyanínová zeleň (z anglického Indocyanine Green)
IMT	intermezenterický kmeň

KRAS	názov mutovaného génu
LAR	nízka resekcia rekta
LCA	arteria colica sinistra z anglického left colic aretery
lncRNA	dlhá (long) nekódujúca ribonukleová kyselina
LTME	laparoskopická totálna excízia mesorekta
MA	arteria marginalis coli
MCA	arteria colica media
MAPK/PI3K	signalizačná dráha
mRNA	z anglického messenger RNA
miRNA	micro ribonukleová kyselina
MRI	magnetická rezonancia (z anglického magnetic resonance imaging)
MRF	mezorektálna fascia
MSI	mikrosatelitná nestabilita
NA	not applicable
NBI	narrow band imaging
NCCN	National Comprehensive Cancer Network (nezisková organizácia)
ncRNA	nekódujúca ribonukleová kyselina
NIR-FA	Near Infrared – Fluorescence Angiography
NSAID	Nesteroidné antiflogistiká
OS	celkové prežívanie
OR	odds ratio (pomer šanci, štatistický pojem)
PET CT	pozitronová emisná tomografia
PIK3CA	názov mutovaného génu
PTEN	názov mutovaného génu
RNA	ribonukleová kyselina
RF	rizikový faktor
RR	relatívne riziko (štatistický pojem)
RT	rádioterapia
SD	štandardná odchýlka
SMAD2	názov mutovaného génu
SMAD4	názov mutovaného génu
TAE	transanálna excízia
TAMIS	transanálna minimálne invazívna chirurgia
TATME	transanálna totálna excízia mesorekta

TEM	transanálna endoskopická mikrochirurgia
Tj.	to jest
TME	totálna excízia mesorekta
TGF-B	transformujúci rastový faktor beta
TP53	transkripčný faktor
TRUS	transrektálna ultrasonografia
TSME	tumor špecifická excízia mesorekta
USA	Spojené štáty americké (z anglického United States of America)
VEGF	vaskulárny endotelový rastový faktor
WNT	wingless/int-1 (signalizačná dráha)

## 6. Zoznam obrázkov, tabuliek a grafov

### Obrázky

Obrázok 1. Vývoj incidencie a mortality nádorov rekta ČR, roky 1977-2019

Obrázok 2. MRI obraz tumoru rekta na prednej stene stredného rekta

Obrázok 3. Dehiscencia koloanálnej anastomózy (deformované svorky cirkulárneho stapleru a viditeľná fistula na čísle 2 na pravom obvode anastomózy)

Obrázok 4. Koloanálna anastomóza zhojená ad integrum, viditeľná línia svoriek, krytá epitelom

Obrázok 5. Cievne zásobenie kolon transversum a ľavej časti kolon, červeným znázornená ascendentná vetva ľavej kolickej artérie a jej vetvenie

Obrázok 6. Priamy intermezenterický kmeň

Obrázok 7. Zmiešaný intermezenterický kmeň

Obrázok 8. Nepriamy intermezenterický kmeň

Obrázok 9. Prisma flow chart diagram

Obrázok 10. Zobrazenie hranice prekrvenia po skeletizácii mezokola pred resekciou čreva, špička peánu ukazuje na miesto predpokladanej resekcie, označené pred podaním ICG, čierno-biely režim

Obrázok 11. Zobrazenie hranice prekrvenia po skeletizácii mezokola pred resekciou, režim superimpozície obrazu viditeľného svetla a NIR s ICG

### Tabuľky

Tabuľka 1. Demografické dáta

Tabuľka 2. Porovnanie skupín vzhľadom k pridruženým ochoreniam

Tabuľka 3. Charakteristika nádoru

Tabuľka 4. Operačné dáta

Tabuľka 5. Pooperačné dáta a komplikácie

Tabuľka 6. Výskyt anastomotického leaku v závislosti na kategoriálnych premenných

Tabuľka 7. Porovnanie výsledkov jednorozmernej a viacrozmernej analýzy vplyvu premenných na výskyt anastomotického leaku. Faktory boli vybrané na základe výsledkov jednorozmernej analýzy (Tab.6) pre p-hodnotu  $\chi^2$  testu menej ako 0,1.

## Grafy

Graf 1. Porovnanie závislosti premenných pohlavie, vek, BMI, fajčenie

Graf 2. Porovnanie závislosti premenných hypertenzia, ischemická choroba srdечná, periférna ateroskleróza, diabetes mellitus

Graf 3. Porovnanie závislosti premenných ASA, neoadjuvantná terapia

Graf 4. Porovnanie závislosti premenných operačná technika, prezervácia IMT, intraoperačná FA, transanálny drén NoCoil

## 7. Prehľad publikácií a prednášok autora

### Publikácie

Škrovina M, **Benčurik V**, Martínek L, Machácková M, Bartoš J, Anděl P, Štepanová E, Bunáková M, Vomácková K. The significance of intraoperative fluorescence angiography in miniinvasive low rectal resections. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*. 2020 Mar;15(1):43-48. doi: 10.5114/wiitm.2019.84851. Epub 2019 May 8. PMID: 32117485; PMCID: PMC7020717.

**Benčurik V**, Škrovina M, Martínek L, Bartoš J, Machácková M, Dosoudil M, Štěpánová E, Příbylová L, Briš R, Vomácková K. Intraoperative fluorescence angiography and risk factors of anastomotic leakage in mini-invasive low rectal resections. *Surg Endosc*. 2021 Sep;35(9):5015-5023. doi: 10.1007/s00464-020-07982-x. Epub 2020 Sep 24. PMID: 32970211.

Jurkovič A, Bartoš J, **Benčurik V**, Martínek L, Škrovina M. Negative pressure therapy with the ULTRAVAC instillation in the therapy of infected laparotomies with fascitis temporary results of a prospective randomized study. *Rozhl Chir*. 2019 Spring;98(4):152-158. English. PMID: 31159548.

Škrovina M, **Benčurik V**, Holášková E, Bartoš J, Klos K, Machácková M, Anděl P. Fluorescenční angiografie v detekci kvality perfuze anastomózy u resekce sigmoidea a rekta - zhodnocení průběžných výsledků [Fluorescence angiography in the detection of anastomotic perfusion during rectal and sigmoid resection - preliminary report]. *Rozhl Chir*. 2016 Fall;95(10):354-358. Czech. PMID: 27879140.

**V. Benčurik**, M. Škrovina, L. Martínek, J. Bartoš, M. Machácková, M. Dosoudil, E. Štěpánová, L. Příbylová, R. Briš, P. Anděl, H. Hlavíková Fluorescenčná angiografia v kolorektálnej chirurgii, vplyv rozšírenej reality na operačnom sále na anastomotický leak po nízkej resekcii rekta, *Rozl. Chir*. 2021, 100:543-551 doi:10.33699/PIS.2021.100.11.543-551

M. Škrovina, L. Martínek, J. Bartoš, **V. Benčurik**, M. Macháčková, M. Dosoudil, P. Anděl, H. Hlavíková Resekce rekta s totální excizí mesorekta - laparoskopický verzus robotický přístup, *Rozl. Chir.* 2021, 100:527-533 doi:10.33699/PIS.2021.100.11.527-533

M. Macháčková, M. Škrovina, L. Martínek, J. Bartoš, **V. Benčurik**, M. Dosoudil, P. Anděl, H. Hlavíková Rizikové faktory syndromu prednej nízkej resekcii po restoratívnej miniinvazívnej resekcii rekta, *Rozl. Chir.* 2021, 100:552-558 doi:10.33699/PIS.2021.100.11.552-558

Co-author:

2015 European Society of Coloproctology Collaborating Group. Predictors for Anastomotic Leak, Postoperative Complications, and Mortality After Right Colectomy for Cancer: Results From an International Snapshot Audit. *Dis Colon Rectum.* 2020 May;63(5):606-618. doi: 10.1097/DCR.0000000000001590. PMID: 32032201.

2015 European Society of Coloproctology (ESCP) collaborating group. Patients with Crohn's disease have longer post-operative in-hospital stay than patients with colon cancer but no difference in complications' rate. *World J Gastrointest Surg.* 2019 May 27;11(5):261-270. doi: 10.4240/wjgs.v11.i5.261. PMID: 31171957; PMCID: PMC6536884.

2017 and 2015 European Society of Coloproctology (ESCP) collaborating groups. The impact of conversion on the risk of major complication following laparoscopic colonic surgery: an international, multicentre prospective audit. *Colorectal Dis.* 2018 Sep;20 Suppl 6:69-89. doi: 10.1111/codi.14371. PMID: 30255643.

2017 European Society of Coloproctology (ESCP) collaborating group. Safety of primary anastomosis following emergency left sided colorectal resection: an international, multi-centre prospective audit. *Colorectal Dis.* 2018 Sep;20 Suppl 6:47-57. doi: 10.1111/codi.14373. PMID: 30255647.

2017 European Society of Coloproctology (ESCP) collaborating group. Association of mechanical bowel preparation with oral antibiotics and anastomotic leak following left sided colorectal resection: an international, multi-centre, prospective audit. *Colorectal Dis.* 2018 Sep;20 Suppl 6:15-32. doi: 10.1111/codi.14362. PMID: 30255646.

2017 European Society of Coloproctology (ESCP) collaborating group. An international multicentre prospective audit of elective rectal cancer surgery; operative approach versus outcome, including transanal total mesorectal excision (TaTME). *Colorectal Dis.* 2018 Sep;20 Suppl 6:33-46. doi: 10.1111/codi.14376. PMID: 30255642.

## Prednášky

**V. Bencurik**, M.Skrovina, Complex oncological centre Novy Jicin, Czech Republic, Evaluation of intestinal perfusion by ICG mapping during resections on the rectum and left side colon, 25th international EAES congress | Frankfurt am Main, Germany | 14-17 June 2017

**Benčurik V.**, Škrovina M., Klos K., Anděl P., Bartoš J., Macháčková M., Holášková E. Fluorescenční angiografie v posouzení perfuze anastomózy u kolorektálních resekcí. In: [XXVII. Petřivalského Rapantovy dny, 19.04.-20.04.2018 Olomouc](#)

**Benčurik V.**, Škrovina M, Bartoš J, Anděl P, Martínek L, Holášková E, Macháčková M, Robotická resekcia rekta s transanálnou TME (oral), VIII. Kongres miniinvazívnej chirurgie, Hotel Partizán, Tále, Slovenská republika, 22. - 23. november 2018

**Benčurik V.**, Škrovina M, Fránková-Bílková H., Kaspěčík I, Kamler A., Potencionální role virů v etiologii a patogenese kolorektálního karcinomu. Mapování přítomnosti virů v zdravé tkáni kolon, patologicky změně tkáni polypů a v buňkách kolorektálního karcinomu, 4.vědecká doktoranská a postdoktoranská konference Hotel Sepetná, Ostravice 29.3.2019

**Benčurik V.**, Škrovina M, Bartoš J, Anděl P, Martínek L, Holášková E, Macháčková M, Ultrazívke resekcie rekta roboticky, IX. Kongres miniinvazívnej chirurgie, Hotel Partizán, Tále, Slovenská republika, 21. - 22. november 2019

**Benčurik V.**, Škrovina M, Rizikové faktory dehiscence anastomózy po miniinvazívni totální mesorektální excizi, Pracovní dny Koloproktologické sekce ČCHCS ČLS JEP Praha 27-28.2.2020



**Benčurik V** Availability of robotic technology da Vinci in Czech Republic, XI. National congress, Advances in colorectal surgery, 7-9 April 2022, Poland

## Prílohy