

A kolorektális műtétek eredményeinek javítása

Doktori (PhD) értekezés tézisei

Dr. Papp Géza

**Pécsi Tudományegyetem
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola**

Doktori iskola vezetője: Prof. Dr. Bogár Lajos

Programvezető: Prof. Dr. Vereczkei András

Témavezető: Prof. Dr. Vereczkei András

Altéma vezető: Dr. Bursics Attila PhD



Pécsi Tudományegyetem

OGYDHT

Pécs, 2024

I. Bevezetés

Kutatómunkám célja az volt – és jelenleg is az –, hogy munkámmal hozzájáruljak a vastagbélműtétek eredményességéhez, a szövődmények elkerüléséhez, illetve csökkentéséhez. A téma jelentőségét abban látom, hogy egy műtét sikeres elvégzése nem csupán pillanatnyi sikert jelent, de ezen túl szolgálja a beteg hosszú távú daganatmentes túlélését, és az elvárható életminőségének biztosítását is. Ahogy az egészségügyi ellátás számos területét, úgy a műtétes szakmákat is hatalmas – elsősorban technológiai – változások érintették az elmúlt évtizedekben, és fogják érinteni a jövőben is. A műtétes szakmák művelőinek folyamatosan követniük kell a fejlesztéseket annak érdekében, hogy a betegeknek az aktuálisan elérhető „legjobbat”, „legeredményesebbet” tudják nyújtani. Kutatói motivációm a fentiek tükrében egyrészt az új technikák tanulása, és azok eredményességének vizsgálata, másrészt a könnyen elérhető, a betegek gyógyulása szempontjából jelentős vagy jelentősnek vélt tényezők tudományos szemléletű vizsgálata volt. Ezek az eredmények természetesen újabb kérdéseket vetnek fel, melyek elemzése, kutatása további munkára sarkall, és jelen eredmények hátterének jobb megértését szolgálhatják a jövőben.

II. Elméleti háttér

II.1. Vastagbél és végbél műtétek száma

Európában évente közel 450 ezer kolorektális daganatot diagnosztizálnak. Magyarország ezt a daganattípust tekintve összességében a 3. helyen áll mindkét nem tekintetében az uniós országok rangsorában. A Nemzeti Rákregiszter alapján kismértékben emelkedő tendenciával, évi 9-10.000 kolorektális daganat kerül

diagnosztizálására. A vastag- és végbél műtéteire a malignus folyamatokon túl számos más indikációval is sor kerülhet, az elérhető adatok alapján évente körülbelül 7.000 vastag- és végbélműtét történik hazánkban.

II.2. Minimálisan invazív műtéti technika és a perioperatív kezelés optimalizálása

A minimál invazív technika rövidtávú eredményei, azaz az alacsonyabb sebfertőzési ráta, az alacsonyabb fájdalom, a gyorsabb felépülés, a kisebb transfúziós igény igazolódott. Az onkológiai eredmények összevetése értelemszerűen hosszabb időt igényelt, de a MIS egyenértékűsége bizonyítást nyert. Nyitott műtéti technika mellett az SSI kockázata magasabb, mint laparoszkópia esetén. Emiatt még nagyobb jelentőséggel bír nyitott műtét esetén a műtéti terület megfelelő feltárása, vizualizációja. Sebfertőzések azonban a legnagyobb gondosság mellett is kialakulhatnak. Ennek a gondosságnak az elemeit foglalja össze egy olyan kezelési javaslat csomag, melyek elemei könnyen bevezethetők a napi gyakorlatba. Az angolszász területen elterjedt Colorectal Care Bundle fogalmát magyarul leginkább „kolorektális kezelési csomagként” lehet fordítani.

II.3. A vastagbél és végbél műtétek szövődményei

A műtéti eredményességet tagadhatatlanul számos olyan körülmény is befolyásolja, amelyre a beavatkozást végző személynek vagy teamnek nincs közvetlen ráhatása. Ilyen a beteg életkora, neme, anatómiai adottságai, a daganat stádiuma, esetleges szűkítő jellege. Minden műtétre egységesen igaz, hogy vannak viszont befolyásolható, posztoperatív morbiditást és mortalitást növelő tényezők: 10 %-ot meghaladó testsúlyvesztés, obezitás, anémia, diabétesz, hipoproteinémia, krónikus vesebetegség, szívbetegség, szteroidok rendszeres szedése, intraoperatív komplikáció vagy a 180 percet meghaladó műtéti idő. Ezeknek a

faktoroknak az ismerete, lehetőség szerint a preoperatív optimalizálása lényeges tényezője tehát a műtéti sikerességnek. A vastag- és végbélműtétek az esetek döntő többségében a bél megnyitásával járnak, mely során bakteriális kontamináció alakulhat ki. A szövődmények jelentős része ehhez az alaphelyzethez köthető. A sebfertőzések esetén 3 alcsoportot különböztetünk meg: a felszínes, a mély és a szerv közti fertőzést. A felszínes SSI esetén a műtétet követő 30 napon belül a bőrre vagy a szubkután szövetekre lokalizálódik a fertőzés. A mély szöveti SSI esetén a fascia és az izomréteg érintett, innen purulens tartalom ürül, vagy a hasfal szétválhat. Szervek közti SSI-ről a következő esetekben beszélünk: amikor a hasüregi drénen keresztül észlelünk purulens váladékozást; amikor steril mintavétellel tudunk hasüregi folyadékból pozitív tenyésztést nyerni; ha intraabdominális tályog igazolható. Gyakori szövődmény továbbá a sebszétválás, különböző vérzéses szövődmények, a műtétet követő bélmozgási rendellenesség (posztoperatív paralitikus ileusz), valamint az egyik legnagyobb jelentőséggel bíró következmény, a varratelégtelenség. A sebfertőzések előfordulása 5-12%, varratelégtelenséggel különböző vizsgálatok szerint a rektum műtétek 1,2-20,5%-ánál, kolon műtétek 2,8-8,4%-ánál kell számolnunk. Ezek a szövődmények jelentősen növelik a mortalitást, rontják a betegek életminőségét, az ellátás költségét pedig drasztikusan növelik. Számos betegcsoportban kimutatott tény, hogy a tankönyvnek mondható gyógyulástól eltérés, a recidívák magasabb számával és így a DFS és OS jelentős romlásával jár. A szövődmények típusai alapján számos beosztás létezik, melyek közül kifejezetten jól használható a széles körben elterjedt Clavien- Dindo féle klasszifikáció, mely a számos eltérő jellegű szövődményt rendszerezhetővé, könnyen összehasonlíthatóvá teszi.

II.3.a Szeptikus szövődmények kialakulásának mechanizmusa

Az SSI-k kialakulásához különböző tényezők vezetnek a kolorektális műtéten átesett betegeknél. A vastagbélben hatalmas mennyiségű

baktérium található, köztük Gram pozitív és negatív törzsek, aerob és anaerob kórokozók. Ezeknek a kórokozóknak a műtéti területre jutása a szeptikus szövődmény kialakulásának valószínűségét jelentősen növeli. A sebfertőződésnél a bakteriális szennyeződés csíraszama is döntő, hiszen az eliminációért felelős immunrendszer kapacitása korlátozott. További tényező a sebbe kerülő kórokozók fertőzőképessége, virulenciája, mely az általuk termelt endo- és exotoxinoktól függ. Hosszabb kórházi tartózkodás vagy megelőző antibiotikus kezelés esetén a betegek virulensebb kórokozókkal kolonizálódhattak.

A műtéti terület önmaga is fontos szerepet játszik a sebfertőzés kialakulásában. A műtéti terület jó feltárásával, a gondos preparációval, a szövetek jó hozzáféréssel és a precíz szövetkezeléssel a sebfertőzés aránya csökkenthető. Ehhez kapcsolódik a tézis egyik témája.

A szeptikus szövődmények legsúlyosabb formája a varratelégtelenség, melynek klasszikus oka a varratsorra ható túlzott feszülés és/ vagy a megfelelő keringés hiánya a varratsor környezetében, de oka lehet műtéttechnikai hiba is. Varratelégtelenséghez vezet a bél lumenében elhelyezkedő baktériumok által termelt proteáz, mátrix metalloproteáz és kollagenáz proteolitikus hatása is. A műtéti stressz hatására olyan törzsek kerülhetnek túlsúlyba, melyek az anasztomózis területén kötődnek, majd a proteolitikus enzimeket termelő képességük révén részt vesznek a varratelégtelenség kialakulásában. A mechanikus bélelőkészítés és az orális antibiotikus profilaxis erre való hatása a dolgozat másik kiemelt témája.

II.3.b Korszerű perioperatív kezelés (ERAS)

A helyesen kivitelezett perioperatív menedzsment a legfontosabb eszköze a sikeres műtéti kimenetelnek. A vastagbél műtétek multidiszciplináris és több irányú megközelítésének folyamatosan frissülő vezérfonala, az evidencián alapuló javaslatokat tartalmazó ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) protokoll.

II.3.c Antibiotikus profilaxis és a bélelőkészítés

A közvetlen preoperatív időszak - mára vitathatatlanul legfontosabb és egyben legtöbb vitát kiváltó eleme, az a bél műtét előtti mechanikus előkészítése és az orális antibiotikum alkalmazása. A jelenlegi legfrissebb 2018-as ERAS Society Guideline ebben a kérdésben úgy fogalmaz: A MBP (Mechanical Bowel Preparation) magában nem ajánlható, MBP+OAP (Oral Antibiotic Prophylaxis) pedig igen, de csak gyenge evidenciák alapján, gyenge ajánlhatósággal, mely kicsi, de mégis jelentős változás a korábbi javaslatához képest. Érdekes ez annak tükrében, hogy a 2015-ben USA-ban történt minőségellenőrzési program (NSQIP National Surgical Quality Improvement Program) adatait számos munkacsoport dolgozta fel és nagy jelentőségű adatokat szolgáltatott és publikált már 2016-tól. Többségük szerint a MBP+OAP együttes alkalmazása szignifikánsan csökkenti a SSI, AL, és POI-t is. AZ ASCRS 2023 ajánlásában már 1B evidencia a mechanikus bélelőkészítés és az orális antibiotikum együttes alkalmazása. A 2019-es ASCRS ajánlásban azt is megfogalmazzák, hogy a MBP önmagában nem javasolt (1A evidencia), sem a csupán beöntésekkel történő bél előkészítés (2B evidencia), valamint az orális AB használat sem javasolt önmagában (2C evidencia). Ebben arra derült fény, hogy nem önmagában a mechanikus bélelőkészítés hasznát kell vizsgálni, hanem az orális antibiotikus profilaxissal együttesen végzett mechanikus bélelőkészítés hatását. 2023-ban került publikálásra a Cochrane Library ezirányú cikke, mely a kombinált bélelőkészítés mellett a csupán mechanikus bélelőkészítéshez viszonyítva szignifikánsan alacsonyabb SSI és varratelégtelenséget igazolt. Ebben a metaanalízisben a SOAP vizsgálat anyagát is feldolgozták, a vizsgálatunkat magas minőségűnek ítélték. Ugyancsak 2023-ban került publikálásra a SAGES, EAES és az ESCP rapid guideline-ja, mely a jobb kolonfél műtétei esetében opcionálisan csak orális antibiotikus profilaxist vagy MBP-vel kombinált OABP előkészítés alkalmazását javasolják. A vastagbél egyéb szakaszait és a végebet érintő esetekben pedig egyértelműen a kombinált bélelőkészítést javasolják. Ennek a vezérfonalnak is háttéranyaga volt az

általunk publikált SOAP vizsgálat.

II.3.d Szövődmények korai felismerése

A szövődmények korai felismerése alapvető a korai kezelés szempontjából. A korán megkezdett kezelés pedig annak sikerét és eredményességét növeli. A posztoperatív szakban a gyógyulás folyamatának követése rendszeres fizikális vizsgálattal, laborvizsgálatokkal és képalkotó vizsgálatokkal történik. A laborvizsgálatok között a leggyakoribb a C-reaktív protein (CRP) mérése, mely egy akut fázis fehérje és a gyulladáshoz kapcsolódó folyamatokban megemelkedik a szintje. A CRP értéke normális esetben a műtétet követő 2. napon emelkedik a legmagasabb szintre, majd a 3. naptól fokozatosan csökken. Ha a CRP érték nem csökken, vagy tovább emelkedik, az nagy valószínűséggel valamilyen fertőzés zajlását mutatja. A posztoperatív 3. napon vett CRP lenne a legkorábbi időpont, amely segíthetne ennek az eldöntésében. Ezt a témát dolgozza fel a tézis egy későbbi fejezete.

III. Célkitűzések

A vastag- és végbélműtéteket követően fellépő szepszis szövődmények egy részének kialakulásához befolyásolható tényezők vezetnek. Kutatóként és klinikusként az a cél, hogy ezek a tényezők azonosításra kerüljenek, illetve ismertté váljanak a megelőzés lehetőségei, egy kutatás a szepszis szövődmény mielőbbi kimutatásának lehetőségét, két kutatás pedig a megelőzés eszközeit vizsgálta.

A publikációk időrendi sorrendjében:

1. A hagyományos abdominoperineális rektum exstirpáció és a pronált helyzetben végzett extralevátoros abdominoperineális rektum exstirpáció összehasonlítása egycentrumos, retrospektív

adatgyűjtéssel.

2. A preoperatív bélelőkészítés és az orálisan alkalmazott antibiotikus profilaxis hatásosságának vizsgálata prospektív, randomizált, multicentrikus adatgyűjtés keretében, ahol elsődleges és másodlagos végpontként a sebfertőzés, a varratelégtelenség, a posztoperatív bélhűdés, a 30 napos kórházi visszavétel és a 30 napos mortalitás került meghatározásra.
3. A szeptikus szövődmények mielőbbi észlelését célzó vizsgálat, a műtétet követő 3. napon vett C-reaktív protein értéke és a szeptikus szövődmény kialakulása közötti összefüggés keresésével.

IV. A dolgozat lapját képező cikkek:

1. G Papp, Gy Saftics, B E Szabó, J Baracs, A Vereczkei, D Kollár, A Oláh, P Mészáros, Zs Dubóczki, A Bursics, Systemic versus Oral and Systemic Antibiotic Prophylaxis (SOAP) study in colorectal surgery: prospective randomized multicentre trial, *British Journal of Surgery*, Volume 108, Issue 3, March 2021, Pages 271–276, <https://doi.org/10.1093/bjs/znaa131>
2. Géza Papp, Kristóf Dede & Attila Bursics (2021) Short-term advantages of ELAPE over APR, *Acta Chirurgica Belgica*, 121:5, 327-332, DOI: [10.1080/00015458.2020.1778265](https://doi.org/10.1080/00015458.2020.1778265)
3. Papp G, Vereczkei A, Kollár D, Mersich T, Bursics A. C-Reactive Protein Taken on Postoperative Day 3 Has No Role in Predicting Complications After Elective Colorectal Surgery: an Observational Study from the Randomized Multi-Center Prospective SOAP Trial. *J Gastrointest Surg.* 2022 Dec;26(12):2595-2596. doi: 10.1007/s11605-022-05400-2. Epub 2022 Jul 19. PMID: 35854208.

V. Eredmények

V.1. Az ELAPE rövid távú előnyei az APR műtétekkel szemben

2015 óta Osztályunkon hason fekvő (pronált) pozíciójú gáti szakasszal végezzük a rektum exstirpációkat (ELAPE). Emellett a műtét hasi szakaszát növekvő gyakorisággal laparoszkópos úton végezzük. Saját munkámban azt vizsgáltam retrospektíven, hogy milyen előnyök és hátrányok származnak a pronált pozíciójú műtéti módszer alkalmazásából a rektum exstirpációk műtétei kapcsán. 2013-2014 években végzett 35 hagyományos rektum exstirpáció adatait vetettük össze a 2015-2016 évek során végzett 38 ELAPE műtét eredményeivel. Szövődmények, IOTP, CRM pozitivitás, minor és major Clavien-Dindo szövődménycsoportok analízise történt. A retrospektív adatfeldolgozásunk egyik előnye az volt, hogy azonos sebészek műtéteinek eredményeit vethettük össze.

Tapasztalataink alapján az ELAPE eljárás lehetővé tette, hogy szélesebb és pontosabb sebészi kimetszést végezzünk a gáton. A hason fekvő pozíció jelentősen jobb látási viszonyokat biztosított számunkra, és lehetővé tette a pontosabb preparálást és a kíméletesebb szövetkezelést a műtét perineális része során. A perioperatív szövődmények aránya alacsonyabb az ELAPE-csoportban. Ez a jelentős csökkenés annak köszönhető, hogy a "kisebb szövődményekkel járó" Clavien-Dindo I. és II. csoportból a "szövődménymentes" Clavien-Dindo 0 csoportba kerültek át és a minor szövődmények aránya szignifikánsan csökkent. A Clavien-Dindo III. -V. "súlyos szövődmények" arányában nem találtunk különbséget. Ezért megvizsgáltuk azokat a szövődményeket, amelyek a szignifikáns különbségért felelősek voltak. Ezek döntően a perineális fázishoz kapcsolódó szövődmények voltak. Mind az intraoperatív

jatrogén sérülések, mind a posztoperatív kismencedei szervi diszfunkció gyakoriságában szembetűnő különbség mutatkozott, mely a pronált helyzetnek köszönhető, mivel ez a pozíció nagymértékben javítja a műtéti területhez való hozzáférést és megkönnyíti a szélesebb és pontosabb preparálást. Tapasztalataink szerint az IOTP és a pozitív CRM arány is kisebb volt az ELAPE csoportban, de ez nem érte el a szignifikancia szintet. A hagyományos Miles eljárással életre szóló tapasztalatunk volt, de sokkal kevesebb a hason fekvő pozícióban végzett ELAPE-vel. Úgy gondoljuk, hogy eredményeinket még javíthatóak azzal, ha több tapasztalatot szerzünk a pronált pozíció műtéti anatómiájával. Emellett a Miles-műtéttel elért korai onkológiai eredményeinket elég jónak kell tekinteni, és nem könnyű tovább javítani. A gluteus maximus rotációs lebeny rekonstrukciójának magasabb aránya az ELAPE-csoportban végzet radikálisabb műtéti beavatkozást jelzi. Ennek ellenére a perineális SSI nemhogy növekedést, de csökkenést is mutatott, bár nem szignifikánsan. Ennek az ellentmondásnak az a magyarázatunk, hogy a pronált pozícióban a jobb láthatóság és a pontosabb műtéti metszés a nagyobb destrukció és a hosszabb műtét ellenére is jobb sebgyógyulást tett lehetővé. A műtéti idő szignifikánsan hosszabb volt az ELAPE csoportban. Ez nem meglepő, mivel a hagyományos APR-ek során kettős teamet alkalmaztunk. Az egyik csapat a hasüregben dolgozott, míg a másik a gáton. Az ELAPE során az egyiknek a műtét hasi szakaszát kell befejeznie, majd megfordítani a beteget és befejezni a gáti műtéti szakaszt. Az ELAPE-csoportban több laparoszkópos beavatkozást végeztünk. Ez megfelel a laparoszkópos kolorektális sebészet finanszírozásának növekedésével Magyarországon tapasztalható tendenciáknak. Tapasztalataink szerint a hason fekvő pozíció nagymértékben javítja a láthatóságot a műtét perineális része során. Nyilvánvalóan ez szubjektív következtetésnek tűnik, de a pronált pozícióban akár a farokcsontot is el lehet távolítani, és így hosszabb metszés és szélesebb műtéti hozzáférés érhető el a végbél disztális részéhez, míg a hagyományos kőmetsző pozícióban a sebész alig fér hozzá a farokcsontoz. A minor szövődmények csökkenő aránya nem

tükröződhet a kórházi tartózkodás hosszában, mivel bár létezik preoperatív sztómaterápiás betegedukáció, a tényleges oktatás a műtét után tud megkezdődni. Ez azt jelenti, hogy bár a sztómaterápiás elméleti képzés a műtét előtt megkezdődik egyes centrumokban, a gyakorlati tréning a műtét után történik, amíg a beteg még a kórházban van, így ez a folyamat megakadályozza az eseménytelenül gyógyuló betegek korábbi emisszióját.

V.2. A mechanikus bélelőkészítés és az orális antibiotikus profilaxis együttes alkalmazása

A SOAP2016 vizsgálat azt vizsgálta prospektív módon, hogy a MBP és OABP befolyásolja-e a SSI, AL, POI, 30 napos kórházi visszavételt és a halálozást.

Vizsgálatunk megerősítette, hogy az MBP-vel együtt alkalmazott OABP jelentősen csökkenti a posztoperatív SSI-t az anasztomózis képzéssel járó, elektív kolorektális reszekciót követően, függetlenül az MBP sikerességétől. Ez a hatás a felületes SSI arányában volt a legmarkánsabb, de a mély és hasüregi SSI-ben is megfigyelhető volt. Az adatok azt is megerősítik, hogy az OABP MBP-vel kombinálva szignifikánsan csökkenti a varratelégtelenségek arányát is. Úgy tűnik, hogy ez a hatás a BBPS \geq 2 alcsoportból, azaz a sikeresen előkészített betegek alcsoportjából származik. A vizsgálatunkban az OABP és az MBP kombinációja nem csökkentette a POI előfordulását. Ez összefügghet a POI vártnál alacsonyabb előfordulási gyakoriságával a vizsgálatban, mely az ERAS protokollok mind a négy résztvevő intézetben történő alkalmazásának eredménye lehet.

A többváltozós lineáris regressziós elemzés alapján három tényező befolyásolja a SSI gyakoriságát: OABP, BBPS score \geq 2 és a minimálisan invazív technika alkalmazása. Ezek a tényezők közül a OABP adása szignifikánsan csökkenti a varratelégtelenségek arányát is. Igazolásra került, hogy a rektumon készített anasztomózis szignifikánsan emeli a

varratelégtelenség kockázatát. A POI gyakorisága a férfinemmel és az anamnézisében szereplő COPD-vel hozható összefüggésbe. 30 napos halálozás szignifikánsan gyakoribb, ha rektum anasztomózis készül, illetve abban az esetben, ha intraoperatív sebészi vagy aneszteziológiai komplikáció lép fel. 30 napos kórházi visszavétel COPD esetén szignifikánsan gyakoribb, laparoszkópos (MIS) esetén szignifikánsan ritkább volt.

Tekintettel arra, hogy a bél mechanikus előkészítése nem volt minden alkalommal tökéletes, alcsoport vizsgálatot végeztünk, melynek célja az volt, hogy a bélelőkészítés sikerességének tükrében is vizsgáljuk az OABP adásának hasznát. SSI-t vizsgálva az igazolódott, hogy mind sikeres, mind sikertelen bélelőkészítés esetén az OABP szignifikánsan csökkenti a SSI-t. Továbbá azt állapítottuk meg, hogy abban az esetben, ha a beteg nem kap OABP-t, a sikeres MBP önmagában is csökkenti a SSI-t. Varratelégtelenség szempontjából arra a következtetésre jutottunk, hogy sikeres bélelőkészítés és az OABP együttes alkalmazása csökkenti szignifikánsan a varratelégtelenséget. A műtét előtti napon szájon át szedett antibiotikumok nem befolyásolták a POI-t, a 30 napos mortalitást vagy a 30 napos kórházi visszavételt.

V.3. A posztoperatív 3. napon vett C-reaktív fehérjének nincs szerepe az elektív vastagbélműtét utáni szövődmények előrejelzésében

A C-reaktív fehérje (CRP) értéke a 3. posztoperatív napon, mint az SSI és az AL markere, általánosan használt módszer a klinikai gyakorlatban, a magasabb CRP-érték fertőzés jelenlétére utal. Tanulmányunkban e módszer megfelelőségét és bizonyosságát teszteltük egy multicentrikus, prospektív obszervációs klinikai vizsgálat keretében. Célunk korai időpont meghatározása volt, ezért a POD 3-t választottuk a CRP értékeléséhez. Az eredmények alapján bár volt a szövődményes és szövődménymentes csoportok között CRP eltérés, de azok nem voltak

jelentősek, ráadásul a szórás olyan nagy mértékű volt, mely alapján összefüggés nem volt megállapítható, A csoportok elválasztása a ROC görbék alapján nem volt lehetséges.

A vizsgálatunk alapján kimondható, hogy a POD3 során mért CRP-nek alacsony prognosztikai értéke van akár a biztonságos korai elbocsátás, akár a szeptikus szövődmények előrejelzése szempontjából.

VI. Diszkusszió

VI.1. *Hagyományos abdominoperineális rektum exstirpáció és a pronált helyzetben végzett extralevátoros abdominoperineális rektum exstirpáció összehasonlítása egycentrumos, retrospektív adatgyűjtéssel*

Az ELAPE vizsgálatban a két műtéti csoport szövődményeinek összehasonlítása történt, mely során nem találtunk szignifikáns csökkenést a perineális területi SSI-ben, viszont intraoperatív melléksérülés és posztoperatív funkcionális zavar vonatkozásában szignifikáns előnyt mutatott ki a pronált pozícióban végzett ELAPE technika javára. A funkcionális zavarok kisebb arányának oka a pronált pozícióban az, hogy a kismedencei anatómia pontosabban identifikálható, ami a jatrogén sérülések kisebb arányával jár. Bár az ELAPE vizsgálatban a perineális sebfertőzéseknek csupán nem szignifikáns csökkenését tudtuk igazolni, ennek háttérében több tényező is állhat. A pronált pozíció nyújtotta előnyösebb feltárás szélesebb kimetszést tesz lehetővé lebenyforgatással, pótlással. Emiatt viszont nagyobb sebbel kapcsolatos komplikációs aránya lenne várható, mégis a pronált pozíció adta jobb feltárás összességében kisebb SSI arányt eredményezett a kontroll csoporthoz képest.

Table 5. Number of surgical complications in connection with the perineal dissection.

	APR (N = 35)	ELAPE (N = 38)	p-value
Perineal SSI	13 (37.1%)	10 (26.3%)	.320 Chi-square test
Intraoperative iatrogenic injury	6 (17.1%)	1 (2.6%)	.035 Chi-square test
Postoperative pelvic organ dysfunction	7 (20.0%)	1 (2.6%)	.018 Chi-square test

Az ELAPE műtét során a perineális szakasz preparálása hasra fordított, pronált bicska pozícióban zajlik. Ennek a sebészi technikára gyakorolt hatása, hogy pontosabb, precízebb preparálást tesz lehetővé, ezért az enyhe, de gyakran kialakuló minor szövődmények aránya jelentősen csökkent a komplikációmentes esetek javára.

Table 3. Primary endpoints.

	APR (N = 35)	ELAPE (N = 38)	p value
Intraoperative perforation (IOTP)	4 (11.4%)	3 (7.9%)	.608 Chi-square test
CRM positivity	4 (11.4%)	3 (7.9%)	.608 Chi-square test
Postoperative complications (Clavien-Dindo classification)			
No complication (0)	8 (22.9%)	21 (55.3%)	.01 Chi-square test
Minor (I–II)	19 (54.2%)	9 (23.7%)	
Major (III–V)	8 (22.9%)	8 (21.0%)	

A hason fekvő, jackknife pozíció mind a tumor kimetszésére, mind a defektus lebennyel való fedésére alkalmas. Ez a pozíció azonban nem csak a kiterjedt végbélrákok esetében hasznos. Mivel nagyobb expozíciót, könnyebb és nagyobb műtéti hozzáférést biztosít, hasznos a lokalizált végbélrákok műtéteiben is. Mivel a mezorektális zsírszövet a végbél alsó harmada körül elvékonyodik, az alsó harmadi végbélrákok egyre közelebb kerülnek a levator izomhoz, és veszélyeztetik a negatív CRM-et. A litotómia pozícióban ugyanis gyakran szembesülünk azzal a problémával, hogy a kimetszett mintán pontosan ott van a legvékonyabb perirektális szövet, ahol a daganat található, ezért a standard litotómia pozícióban gyakran nehéz az onkológiailag megfelelő műtétet elvégezni. A fekvő jackknife pozícióban végzett műtét alkalmas ennek a problémának az elkerülésére. A fekvő jackknife pozícióban végzett ELAPE onkológiai és technikai szempontból több előnnyel jár. A CRM pozitivitás aránya a litotómia pozícióban 10-30% körül van az irodalomban, míg a fekvő jackknife pozícióban csak 10%. Az IOTP aránya 10-30% a litotómia pozícióban, szemben az 5-10%-kal a fekvő

jackknife-pozícióban. A műtétet követő helyi kiújulás relatív kockázatának csökkenését fekvő jackknife-pozícióban 39%-osnak találták egy 2012-ben közzétett metaanalízisben, így az ELAPE elvégzése onkológiai előnyökkel jár a hagyományos megközelítéssel szemben. Ezzel szemben a dán adatbázis elemzése magasabb CRM-pozitivitási arányt talált az ELAPE-csoportban, és a svéd nemzeti adatbázis elemzése szignifikánsan megnövekedett 3 éves lokális kiújulás arányt mutatott ki az ELAPE után a hagyományos APR-hez képest. Számos adat szól a teljes levator izom exstirpatio utáni szignifikáns megnövekedett szövődmenyszámról, de több olyan tanulmány is van, amely ezekkel az eredményekkel szembe megy. Mi a személyre szabott radikális ELAPE eljárást alkalmaztuk, és eredményeink azt mutatták, hogy a szövődmenyszám csökken, míg a rövid távú onkológiai adatok lényegében azonosak.

VI.2. Preoperatív bélelőkészítés és orálisan alkalmazott antibiotikus profilaxis hatásosságának vizsgálata prospektív, randomizált, multicentrikus adatgyűjtés keretében: SOAP vizsgálat

Mind a *colorectal care bundle*, mind az *ERAS protokoll* a műtét körüli időszakban szakaszonként határozza meg a teendőket. Mindkét ajánlás célja a szövődmenyek arányának csökkentése multimodális megközelítéssel. A *colorectal care bundle* a vastagbél műtéteket elsősorban műtéttechnikai szempontból elemzi, míg a széles körben ismert és rendszeresen frissített ERAS protokoll a perioperatív szakot multidiszciplináris szemlélettel közelíti meg.

A preoperatív ellátási szakasz kulcskérdései a mechanikus bélelőkészítés és az orális antibiotikus profilaxis. A saját kutatás során elsődlegesen az orális antibiotikum hatásosságát vizsgáltuk a SOAP vizsgálatban. A SOAP vizsgálatban lévő 2 vizsgálati karból az egyikben a betegek csak mechanikus bélelőkészítésben részesültek, a másik karon pedig orális

antibiotikummal együtt alkalmazott mechanikus bélelőkészítés történt.

Table 2 Intraoperative and postoperative complications

	Oral antibiotic prophylaxis (n = 253)	No oral antibiotic prophylaxis (n = 276)	z	P [†]
Intraoperative anaesthetic complication	17 (6.7)	11 (4.0)	1.40	0.081
Complications by Clavien–Dindo grade				0.689 [†]
0	158 (62.5)	167 (60.5)		
I	41 (16.2)	42 (15.2)		
II	31 (12.3)	44 (15.9)		
IIIa	2 (0.8)	1 (0.4)		
IIIb	11 (4.3)	14 (5.1)		
IVa	6 (2.4)	4 (1.4)		
IVb	1 (0.4)	0 (0)		
V	3 (1.2)	4 (1.4)		
Clostridium difficile infection	4 (1.6)	2 (0.7)	0.92	0.176
Overall SSI	8 (3.2)	27 (9.8)	-3.06	0.001
Superficial SSI	6 (2.4)	18 (6.5)	-2.29	0.011
Deep SSI	1 (0.4)	4 (1.4)	-1.25	0.105
Organ space SSI	1 (0.4)	5 (1.8)	-1.53	0.061
Postoperative ileus	16 (6.3)	16 (5.8)	0.25	0.343
Anastomotic leak	4 (1.6)	13(4.7)	-2.03	0.020
Hospital readmission	12 (4.7)	10 (3.6)	0.64	0.251
Mortality	3 (1.2)	4 (1.4)	-0.26	0.397

Values in parentheses are percentages. SSI, surgical-site infection. †z test, except [†]z² test.

A két csoport összehasonlításában az igazolódott, hogy az összesített sebfertőzés, a felszínes SSI és a varratelégtelenség esetében a 2 csoport között szignifikáns különbség mutatkozik. Multivariáns analízissel három önálló tényezőt azonosítottunk, amelyek szignifikánsan csökkentették a sebfertőzések előfordulását: az orális antibiotikus előkészítés, a mechanikus bélelőkészítés és a laparoszkópos technika alkalmazása. A további elsődleges végpontként vizsgált postoperatív ileus tekintetében szignifikáns kockázati tényezőként a férfinemet és a krónikus obstruktív tüdőbetegséget (COPD) azonosítottuk. Varratelégtelenség szignifikánsan ritkábban alakult ki orális antibiotikus profilaxis alkalmazása mellett, ugyanakkor szignifikánsan gyakrabban fordult elő, ha az anasztomózis a rektumra került. Az ugyancsak másodlagos végpontként vizsgált 30 napos perioperatív mortalitás vonatkozásában eredményeink azt mutatták, hogy rektális anasztomózis, illetve bármely intraoperatív sebészi vagy aneszteziológiai szövődmény esetén szignifikáns, pozitív összefüggés igazolható. A szintén vizsgált 30 napos kórházi visszavételre COPD esetén szignifikánsan gyakrabban, míg laparoszkópos technika mellett szignifikánsan ritkábban került sor.

Table 3 P values from multivariable linear regression analysis of the effect of demographic and clinical variables on primary and secondary endpoints

	P				
	SSI	Postoperative ileus	Anastomotic leakage	Mortality	Hospital readmission
Age > mean (66.3 years)	0.437	0.464	0.127	0.170	0.287
BMI > mean (27.2 kg/m ²)	0.391	0.391	0.174	0.307	0.421
Male sex	0.249	0.005	0.479	0.171	0.083
Cardiac disease	0.357	0.246	0.061	0.334	0.447
Diabetes mellitus	0.464	0.464	0.323	0.402	0.297
COPD	0.406	0.040	0.083	0.348	0.020
Anticoagulant therapy	0.083	0.153	0.347	0.446	0.161
Oral antibiotic prophylaxis	<0.001	0.332	0.048	0.392	0.256
BBPS score ≥ 2	0.052	0.190	0.481	0.106	0.242
Laparoscopic surgical access	0.003	0.121	0.337	0.252	0.031
Rectal anastomosis	0.118	0.207	0.001	0.031	0.232
Neoadjuvant therapy	0.461	0.216	0.208	0.133	0.116
Intraoperative surgical complication	0.164	0.336	0.404	0.024	0.581
Intraoperative anaesthetic complication	0.093	0.321	0.173	0.002	0.203

SSI, surgical site infection; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; BBPS, Boston Bowel Preparation Scale.

Kutatási anyagunk adathalmazának részletes vizsgálata során számos, nem elsődleges kutatási célként megfogalmazott összefüggést is elemeztünk. Bár a SOAP vizsgálat alapvető célja a preoperatív orális antibiotikum használat hatásosságának vizsgálata volt, az adatok birtokában új fókusszá vált a mechanikus bélelőkészítés eredményességének értékelése is. A SOAP vizsgálat során minden esetben történt mechanikus bélelőkészítés, de az esetek közel 40%-ban az nem volt teljes mértékben sikeres (BBPS \leq 1). Ez a körülmény arra is lehetőséget adott, hogy alcsoport vizsgálatokat végezzünk. Az alcsoport analízisben arra voltunk kíváncsiak, hogy sebfertőzés és varratelégtelenség szempontjából a mechanikus bélelőkészítés eredményessége és az orális antibiotikus profilaxis milyen jelentőséggel bír. Sikeres bélelőkészítés (BBPS \geq 2) mellett alkalmazott orális antibiotikus profilaxis szignifikánsan csökkentette mind az SSI-t, mind a varratelégtelenséget. Amennyiben a bélelőkészítés sikertelen volt (BBPS \leq 1), az alkalmazott orális antibiotikus profilaxis csupán az SSI-t csökkentette szignifikánsan. Adataink alapján, ha a beteg nem kap orális antibiotikus profilaxist, akkor a jó hatásfokú bélelőkészítés önmagában is szignifikánsan csökkenti a SSI-t.

Table 4 Subgroup analyses of impact of success of mechanical bowel preparation on surgical-site infection and anastomotic leak rates

	No. of patients	BBPS score ≥ 2 (n = 328)	BBPS score ≤ 1 (n = 129)	z	P*
Surgical-site infection					
Oral antibiotic prophylaxis	217	5 of 159 (3.1)	3 of 58 (5)	-0.70	0.242
No oral antibiotic prophylaxis	240	14 of 169 (8.3)	11 of 71 (15)	-1.67	0.047
z		-1.99	-1.87		
P*		0.023	0.031		
Anastomotic leak					
Oral antibiotic prophylaxis	217	1 of 159 (0.6)	2 of 58 (3)	-1.57	0.058
No oral antibiotic prophylaxis	240	10 of 169 (5.9)	3 of 71 (4)	0.53	0.298
z		-2.66	-0.23		
P*		0.004	0.409		

Values in parentheses are percentages. BBPS, Boston Bowel Preparation Scale. * z test.

A perioperatív bélelkészítés és azon belül a mechanikus bélelkészítés és az OABP kérdése régóta vitatott a kolorektális sebészek körében. Az elmúlt évtizedekben az irodalomban rendelkezésre álló tanulmányok nem voltak elég precízek és az eredmények rendkívül változatosak voltak. A közelmúltban Espin-Basany és munkatársai egy egyközpontú vizsgálatában nem igazolták az OABP befolyását az SSI-re, viszont az OABP-t kapó betegek akár 40%-ban gasztrointesztinális mellékhatásokról számoltak be. Saját vizsgálatunkban az OABP mellékhatásai enyhék voltak, a betegek mindössze 2,3%-a hagyta abba a vizsgálati gyógyszerek szedését. Espin-Basany és munkatársai megfigyelték, hogy a cukorbetegség nem befolyásolta a szövődmények arányát, a COPD viszont igen - akárcsak jelen vizsgálatunkban.

Kobayashi és munkatársai 10 japán központ 500 betegén végzett, kanamicint és eritromicint szájon át alkalmazó vizsgálatában arra a következtetésre jutottak, hogy az OABP nem akadályozza meg az SSI kialakulását elektív vastagbélrákműtételnél. Ugyanakkor az általuk közzétett adatok alapján (z-próbával) az OABP+ csoportban szignifikánsan kevesebb volt az SSI esete. Vizsgálták az OABP hatását kizárólag végbélműtételnél, és azt találták, hogy az abdominoperineális végbéltávolítás (APRE) után OABP alkalmazásával csökkent a felületes SSI előfordulása.

Egy frissen publikált, prospektív finnországi tanulmányban összehasonlították az MBP-t és OABP-t kapó betegeket a bélelőkészítést nem kapó (NoPrep) betegekkel. Bár a NoPrep-csoportban közel 50 százalékkal magasabb volt a szövődmények száma (7 % a 11 %-kal szemben), a szerzők arra a következtetésre jutottak, hogy a két csoport között nem volt jelentős különbség. Ez az eredmény valószínűleg azt tükrözte, hogy a vizsgálat nem volt elég erős a 4%-os különbség kimutatására.

2015-ben az ACS NSQIP adatain alapuló tanulmánysorozat jelezte, hogy az MBP csökkenti az SSI, POI, AI arányokat és csökkenti a 30 napos mortalitást. Az eredmények tovább javultak az OABP és az MBP együttes alkalmazásával. Bár az elemzés retrospektív volt, több tízezer beteget vontak be, és valamennyi tanulmány hasonló eredményeket talált.

Az 1981 óta közzétett randomizált vizsgálatok és néhány kohorsz vizsgálat későbbi metaanalízisében Toh és munkatársai közvetlen és közvetett összehasonlítást végeztek az OABP+MBP, csak MBP, csak OABP és NoPrep csoportok között. Azt találták, hogy az OABP+MBP csoportban jelentősen csökkent az SSI esetek száma, de nem volt különbség az AI, a mortalitás vagy a kórházi visszavétel tekintetében. Rollins és munkatársai 40 tanulmányt, 69517 beteg adatait használták fel egy metaanalízishez, és arra a következtetésre jutottak, hogy az OABP önmagában vagy MBP-vel együtt szignifikánsan csökkenti az SSI-t. Chen és munkatársai megállapították, hogy az OABP és az MBP-vel végzett iv. profilaxis szignifikánsan csökkentette az SSI előfordulását elektív vastagbélműtét után, szemben a csak MBP-vel végzett iv. antibiotikumokkal. McSorley és munkatársai 22 vizsgálatot elemeztek, amelyek 57207 beteget foglaltak magukban, és arra a következtetésre jutottak, hogy az OABP MBP-vel és iv. antibiotikumokkal kombinálva jobb volt, mint az MBP és az iv. antibiotikus profilaxis önmagában az SSI csökkentésében elektív kolorektális reszekciót követően. A bevont

vizsgálatok alapján ez a profilaxis szignifikánsan alacsonyabb incidenciával társult mind az AI, POI, a reoperációs arány, a kórházi tartózkodás hossza, a visszavétel és a mortalitás tekintetében. 2021 óta számos olyan metaanalízis is publikálásra került, melynek a SOAP vizsgálat már aktív résztvevője volt. Yue és társai 2023-ban publikált cikke 22 RCT 8852 betegét vizsgálta, melyben a MBP-t és a kombinált MBP+OABP-t hasonlította össze. Az elemzésük arra az eredményre jutott, hogy a kombinált MBP+OABP csoportban a SSI és az AI incidenciája szignifikánsan kisebb volt. 2023-ban Castagneto és mtsai metaanalízise azt vizsgálta, hogy az különböző antibiotikus profilaxisoknak hogyan befolyásolja a varratelégelenséget. Az elemzésük az orális antibiotikum adását támogatja, de annak pontos formájáról nem tudott nyilatkozni, további vizsgálatok végzését javasolta. Tan és mtsai (2023) 60 RCT anyagát vetették össze, a bélélőkészítés hasznának vizsgálata céljából. A csupán vénás antibiotikus profilaxishoz viszonyítva a vénás és orális ABP és a szisztémás antibiotikus profilaxis a mechanikus bélélőkészítéssel és OABP közösen alkalmazva szignifikánsan csökkentette a SSI és a varratelégelenség gyakoriságát, míg a szisztémás AB adása és a MBP önmagában alkalmazva emelte a SSI gyakoriságát és nem befolyásolta a AI-t. Ez utóbbi adatot a SOAP vizsgálatban nem tudtuk megerősíteni, eredményeink szerint a szisztémás antibiotikus profilaxis mellett alkalmazott sikeres MBP önmagában is csökkenti a SSI-t és nem befolyásolja a AI-t. Koo (2023) metaanalízisében 46 vizsgálat kapott helyet. A vizsgálat azt igazolta, hogy a OABP mellett az SSI incidenciája szignifikánsan alacsonyabb. Továbbá azt is vizsgálták, hogy a neomycin+ metronidazol és a neomycin+ kanamycin kombináció hatékonyabb, mint a neomycin+ erythromycin alkalmazása.

2023 februárban került publikálásra a Cochrane Library systematic review-ja és metaanalízise. Ennek célja a MBP+OABP hasznának vizsgálata a szövődmények megelőzésében. 21 RCT 5264 beteget vizsgálta. A szerzők úgy fogalmazzák, hogy közepes evidenciák

alapján az MBP+OABP valószínűleg hatékonyabb a posztoperatív szövődmények megelőzésében, mint az MBP önmagában. Különösen az SSI és a varratelégtelenség tekintetében volt alacsonyabb a szövődményarány. Nem tudott állást foglalni abban a kérdésben, hogy az OABP önmagában való alkalmazása egyenértékű volna-e a MBP+OABP-vel.

Az EAES, SAGES és az ESCP közös vezérfonalat adott ki 2023-ban, melyben a 2000 óta publikált ajánlásokat, randomizált vizsgálatokat és metaanalíziseket egy szakértői panel elemezte és fogalmazott meg ajánlásokat.

- Javasolt az OABP a jobb kolonfél MIS műtéteinél, alternatívaként az MBP+OABP együttes alkalmazása.
- Javasolt MBP+OABP alkalmazása a MIS jobb kolonfél reszekciós műtétek előtt, ha intrakorporális anasztomózis elvégzésére van szándék.
- Javasolt MBP+OABP+ beöntés alkalmazása a MIS végbél műtétek kapcsán.
- Javasolt MBP+OABP alkalmazása a MIS bal kolonfél és szigmabél műtétek előtt.
- Javasolt MBP+OABP alkalmazása javasolt bármely MIS vastag- és végbél műtét esetén, ha intraoperatív lokalizálásra van szükség.

A közös ajánlás továbbá azt is leszögezte, hogy a jelenlegi evidenciák alapján nem várható olyan újabb klinikai vizsgálat, mely ennek a vezérfonalnak a megváltoztatását igényelné a közeljövőben.

VI.3. Szeptikus szövődmények mielőbbi észlelését célzó vizsgálat, a műtétet követő 3. napon vett C-reaktív protein értéke és a szeptikus szövődmény kialakulása közötti összefüggés keresése

Az orvostudomány általános prevenciós szemlélete jegyében minden szakterület keresi azt az indikátort, amely segít a kockázatot magában rejtő esetek kiszűrésében. A szövődmények kimutatására számos különböző módszert és markert használnak különböző időpontokban. A szakirodalmi adatok azt sugallják, hogy az indikátor jelzésének alapjául szolgáló szövődmény korai gyanúja a korábbi felismerést eredményezi. Különböző tanulmányok a C-reaktív protein (CRP), a fehérvérsejtszám, a szérum procalcitonin, az interleukinok, a tumor nekrozis faktor alfa és a drén váladék mérésének eredményeiről számoltak be széles időintervallumban vizsgálva, többnyire a beavatkozás utáni 3. és 7. nap között. Széles körben és könnyen elérhető, olcsó módszer a C-reaktív protein mérése, mely gyulladáshoz vezető folyamatok esetén 48 órás késéssel emelkedik meg. A CRP értékelése a 3. POD-on, mint az SSI és az AL markere, általános módszer a klinikai gyakorlatban. A vonatkozó szakirodalom szerint a magasabb CRP-érték fertőzés jelenlétére utal. Tanulmányunkban e módszer megfelelőségét és bizonyosságát teszteltük egy többközpontú prospektív megfigyeléses klinikai vizsgálatban végzett elemzéssel.

A SOAP vizsgálat keretein belül a posztoperatív 3. napon mért CRP érték összefüggését vizsgáltuk a szeptikus szövődmények előfordulásával. ROC görbe analízist végeztünk: összes szeptikus szövődmény esetén AUC:0,72 (cut-off: 138 mmol/l), SSI esetén AUC: 0,79 (cut-off: 138 mmol/l), a varratelégtelenség esetében pedig AUC: 0,57 (cut-off: 244 mmol/l) értéket találtunk. Mindegyik AUC: 0,80 alatti volt, azaz egyértelmű összefüggés nem volt igazolható a 3. napon mért CRP értéke és a szövődmények kialakulása között. Ennek oka, hogy az AUC értékek alacsonyok voltak, az lehet, hogy a szövődmény csoportokban a CRP értékek igen széles értékhatárok között mozogtak.

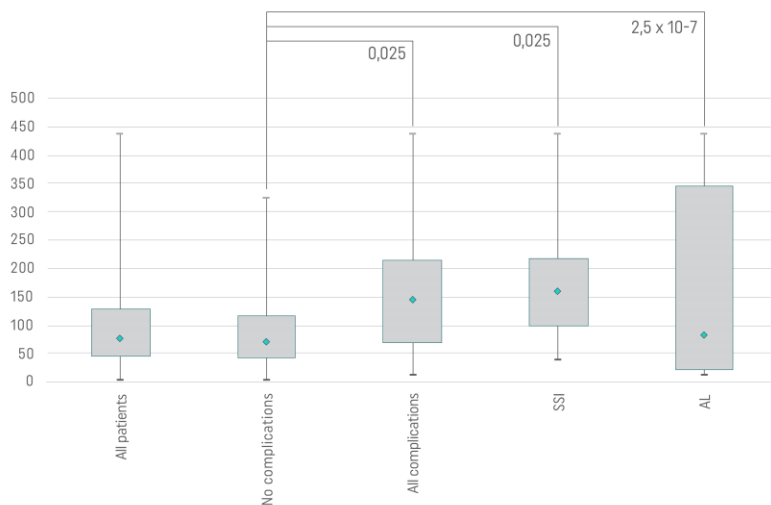


Figure 2. The CRP values of the patients are presented graphically as a box plot diagram, chi square test values are in staple lines.

A kolorektális reszekciók szeptikus szövődményei a rövid távú túlélést és az onkológiai kimenetelt is befolyásolják. A posztoperatív vizsgálatok céljai különbözőek. Segíthetnek a korai elbocsátással kapcsolatos döntésekben, de időben figyelmeztethetnek a súlyos szövődményekre. Nagy klinikai igény van egy olyan paraméterre, amely segítheti ezeket a döntéseket, egy egyszerű laboratóriumi vizsgálat lehet a legkedvezőbb. Több korábbi vizsgálat is vizsgálta a CRP-értékeket különböző posztoperatív napokon (3, 4, 5), és különböző határértékeket találtak, eltérő negatív és pozitív prediktív értékekkel. Csak kis hányaduk volt prospektív vizsgálat és az esetszámok is alacsonyak voltak. Számos tanulmány kimutatta, hogy a CRP érzékenysége változó. Ezek többsége

mege erősíti a CRP emelkedése és a szeptikus szövödmények közötti összefüggést. Abban azonban többé-kevésbé egyetértés van, hogy a POD 3 CRP-érték önmagában nem elegendő a szövödmények korai diagnózisában, és a teljes klinikai állapot figyelembevétele elengedhetetlen.

Az eredmények elemzése tehát nem igazolta, hogy a 3. napon mért CRP alkalmas volna a szeptikus szövödmények előrejelzésére. A CRP értékek rendkívül nagy szórása miatt arra sem tudtunk evidenciát találni, hogy a 3. napon mért CRP értéke alapján a biztosan szövödménymentes esetek kiválaszthatóak volnának. Vizsgálatunk gyengeségei a következők: az SSI (5,7%) és az AL (3,2%) aránya vizsgálati kohorszunkban egyaránt alacsony volt a hivatkozott irodalmi adatokhoz képest. Ez kedvező volt a tevékenységünk szempontjából, de a statisztikai elemzés korlátaihoz vezetett a kis szövödménycsoportok miatt. Célunk egy korai időpont meghatározása volt, ezért a POD 3-t választottuk a CRP értékeléséhez. Számos tanulmány később (pl. POD 4 vagy POD 5) javasolja a CRP mérését, de a minimál invazív korszakban a betegek ekkorra már nem tartózkodnak a kórházban a vizsgálatához. Az optimális biomarker és a későbbi szövödményekre vonatkozó legmegjósolóbb időablak kiválasztásához több gyulladáso s markerrel és szélesebb időintervallummal rendelkező vizsgálati protokollt kell feldolgozni.

A vizsgálat eredménye alátámasztja azt a régi orvosi véleményt, hogy a klinikai állapot értékelését és a gondos betegvizsgálatot egy laboreredmény nem helyettesítheti.

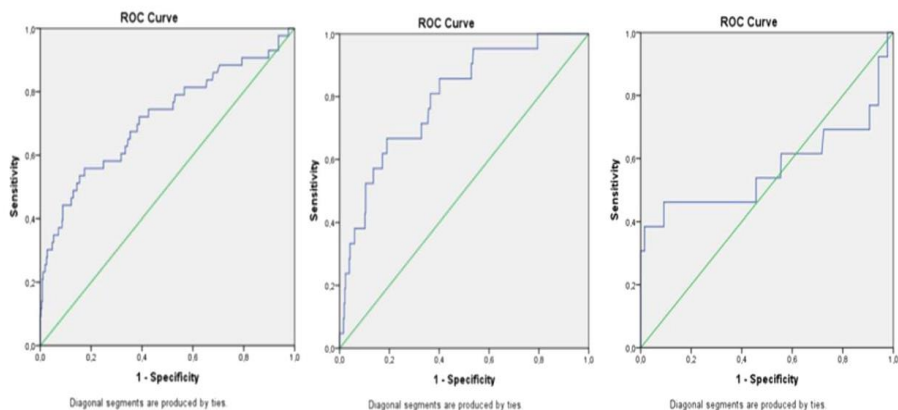


Fig.1 All septic complications, SSI, and AL at POD3 (ROC analysis)

Table 1 AUC and calculated values of the ROC curves

	AUC	Cut off values	Sensitivity	1-Specificity	NPV	PPV
All complications	0.715	138.05	0.5881	0.174	0.9402	0.2758
SSI ^a	0.794	138	0.667	0.19	0.9780	0.1610
AL ^b	0.569	244	0.385	0.015	0.9797	0.4598

^aSurgical site infections. ^bAnastomosis leaks

VII. Konklúzió, új eredmények

Az ELAPE vizsgálat alapján arra a következtetésre jutottunk, hogy a MIS módszer alkalmazható, és alkalmazása előnyös a rektum kiirtások hasi szakaszában. Igazoltuk, hogy a gáti szakasz pronált helyzetben történő megközelítése szignifikánsan kevesebb jatrogén sérüléssel, jobb funkcionális eredményekkel jár, miközben nem növeli a sebszövődmények arányát és nem befolyásolja a rövidtávú onkológiai előnyöket.

A SOAP tanulmány kimutatta, hogy MBP jelenlétében a műtét előtti napon adott OABP hatékonyan csökkentheti az SSI és az AI arányát

elektív kolorektális reszekciót követően. A műtét előtti napon szájon át adott antibiotikumok nem befolyásolták a POI-t, a 30 napos mortalitást vagy a 30 napos kórházi visszavételt. Az OABP alkalmazása sikertelen bélelőkészítés mellett szignifikánsan csökkenti az SSI-t. A SOAP vizsgálat 2021 áprilisi publikálása óta történt 24 hivatkozásból 10 alkalommal metaanalízisben, szakmai ajánlásban került citációra. Ezek közül is kiemelkedő a Cochrane Library-ben való szereplése, melyben a SOAP vizsgálatot igen magas megbízhatóságúnak, precízen végrehajtottnak ítélték, ráadásul eredményei a konklúzióval összhangban voltak és nagyban befolyásolták a metaanalízis végkövetkeztetését. Ugyancsak nagy jelentőségű az EAES ESCP 2023-ban közösen publikált bélelőkészítéssel foglalkozó rapid guideline-ja, melyben szintén szerepel a SOAP vizsgálat, mint háttéranyag. Ez az első olyan európai guideline, ami a OABP és MBP együttes alkalmazása mellett foglal állást.

A szeptikus szövődmények előrejelzését célzó vizsgálat azt igazolta, hogy a posztoperatív 3. napon mért CRP értékekből pozitív vagy negatív prediktív következtetést nem lehet levonni. A CRP értékekben észlelt feltűnően nagy szórás miatt ez az érték nem lehet biztos alapja az SSI vagy AI korai felismerésének, így önmagában nem segít sem a szövődmények korai diagnosztizálásában, sem pedig a szövődménymentes esetek korai elkülönítésében.

VIII. Köszönetnyilvánítás

Orvosi pályám során számos olyan baráttal, kollégával és tanárral ismerkedtem meg, akiknek tudományos elszántságomat, kitartásomat köszönhetem. Mindenkit felsorolni nem lehet, de őszinte hálával gondolok mindenkire. Néhány személyt viszont külön meg kell, hogy említsek.

Köszönöm korábbi főnökömnek Prof. Dr. Keleti Györgynek, hogy bátorította kutatói ambícióimat és türelemmel viselte első kísérleteimet. Ő volt, aki meglátott bennem valamit. Megismerkedésünktől kezdve folyamatos támogatást és ösztönzést kaptam tőle, hogy képezem

magam, hogy a kérdéseket, amik a sebészetben merülnek fel, tudományos szemmel is vizsgáljam. Családi barátta váltunk, melyért külön hálás vagyok a sorsnak. Köszönöm jelenlegi főnökömnek Dr. Bursics Attilának, hogy mindig teljes erőbedobással támogatott, segített a kutatások megtervezésében, lebonyolításában, értékelésében. Precizitása engem is arra ösztönzött, hogy a megtervezett munkát véghez vigyem. Véleményei, javaslatai folyamatos iránymutatásként szolgáltak. Hagyta, hogy járjam az utamat és mindig megtalálhattam, ha kérdésem volt. Köszönettel tartozom kollégáimnak a Budapesti Uzsoki Utcai Kórház Sebészeti és Onkosebészeti osztályán, akik állhatatos munkájukkal részesei voltak az adatok gyűjtésének, kitartottak mellettem sok éven át. Hálámat szeretném kifejezni minden szerzőtársamnak, akikkel együtt éveken át szorgalmasan dolgoztunk, hogy a tézis alapját adó klinikai vizsgálatot elkészíthessük, ezen belül Prof. Dr. Vereczkei Andrásnak külön is a baráti támogatásáért, Barabás Bélának a statisztikai munkájáért.

Különösen nagy hálával tartozom továbbá feleségemnek és gyermekeimnek, hogy mindig támogattak, ha elfáradtam, erőt adtak. Feleségem, Márta is felnőttfejjel indult el a kutatói pályán. Az ő doktori iskolája volt az első, amelyből tanultam. A kutatói gondolkodás alapjait ekkor kezdtem elsajátítani. Márta kitartása és lelkesedése folyamatos ösztönzője volt később az én munkámnak is. Nálunk a családi élet részévé vált a tudományos munka, amelyet gyermekeink, Dóri és Réka türelemmel viselnek. Köszönettel tartozom szüleimnek is, akik érdeklődésükkel mindig lelkesítettek, és saját példájukkal is ösztönöztek a munkában.

IX.A dolgozat alapjául szolgáló publikációk

1. G Papp, Gy Saftics, B E Szabó, J Baracs, A Vereczkei, D Kollár, A Oláh, P Mészáros, Zs Dubóczki, A Bursics, Systemic *versus*

Oral and Systemic Antibiotic Prophylaxis (SOAP) study in colorectal surgery: prospective randomized multicentre trial, *British Journal of Surgery*, Volume 108, Issue 3, March 2021, Pages 271–276, <https://doi.org/10.1093/bjs/znaa131> **SRJ ind: D1, IF: 11,782**

2. Géza Papp, Kristóf Dede & Attila Bursics (2021) Short-term advantages of ELAPE over APR, *Acta Chirurgica Belgica*, 121:5, 327-332, DOI: [10.1080/00015458.2020.1778265](https://doi.org/10.1080/00015458.2020.1778265) **SRJ ind: Q3, IF: 0,99**
3. Papp G, Vereczkei A, Kollár D, Mersich T, Bursics A. C-Reactive Protein Taken on Postoperative Day 3 Has No Role in Predicting Complications After Elective Colorectal Surgery: an Observational Study from the Randomized Multi-Center Prospective SOAP Trial. *J Gastrointest Surg.* 2022 Dec;26(12):2595-2596. doi: 10.1007/s11605-022-05400-2. Epub 2022 Jul 19. PMID: 35854208. **SRJ ind: Q1, IF: 3,2**

A szerző összesített IF: 16,885

X. Közleménnyel kapcsolatos előadások

1. 2010 Fresenius Anaesthesiológus Nap, Cegléd Fast Track Surgery magyar előadó
2. 2010 MST, Siófok Fast Track Surgery magyar előadó
3. 2010 MST, Siófok Laparoscopos vastagbélsebészet magyar előadó
4. Hajdúszoboszló laparoskopos vastagbélsebészet bevezetése osztályunkon magyar előadó
5. 2011 Haladó laparoskopos tanfolyam, Budapest Laparoscopos rectum exstirpatio magyar szervező és előadó

6. 2011 Haladó laparoszkópia tanfolyam, Budapest Fast Track Surgery- Pergő sebészet magyar előadó
7. 2012 MST, Szeged Laparotómia vagy laparoszkópia? Hagyományos vagy Fast track? magyar előadó
8. 2014 Magyar Koloproktológus Kongresszus Cilindrikus abdomino-perinealis rektum exstirpáció magyar előadó
9. 2014 MST, Budapest Cilindrikus abdomino-perinealis rektum exstirpáció magyar előadó
10. 2014 MST, Coloproctológiai Szekció Kongresszusa, Antibiotikus profilaxis, Súlyos infectio vastagbél sebészetben magyar előadó
11. 2015 Nutricia mesterképzés Korai enterális táplálás előnyei az ERAS legújabb ajánlásai alapján magyar előadó
12. 2015 MST SES kongresszus, Eger, Diverticulitis perforációk kezelésének minimál invazív stratégiája magyar előadó
13. 2017 MST COLOPROCTOLÓGIAI SEKCIÓ kongresszusa, Budapest Antibiotikus profilaxis, Súlyos infectio vastagbél sebészetben magyar előadó
14. 2017 MST Coloproctológiai Szekció ESCP masterclass angol szervező
15. 2017 MST Sebészeti Onkológiai Szekció kongresszus, Szeged Rektum adenoc. Sebészi kezelésének mennyiségi és minőségi változása 2011 és 2015 között osztályunkon magyar társelőadó
16. 2018 MST kongresszus Debrecen Abdomino-perineális rektum exstirpationok elemzése magyar előadó
17. 2019 MMTT kongresszus Visegrád Fast Track Surgery magyar előadó
18. 2021 MST Orálishan alkalmazott antibiotikus profilaxis kolorektális műtéteknél, a SOAP Trial eredményeinek ismertetése
19. 2023 MMTT kongresszus, Visegrád, Enterális táplálás bélműtétek előtt és után