

Flexibilis endoszkóppal végzett varrattechnika vizsgálata

Doktori (Ph.D.) értekezés tézise

Dr. Halvax Péter Ákos

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola (D94)

Sebészet és a határterületi (B-1/2008)

Doktori iskola vezetője: Prof. Dr. Bogár Lajos

Programvezető: Prof. Dr. Vereczkei András

Témavezető: Prof. Dr. Vereczkei András és Dr. Papp
András



Pécsi Tudományegyetem
Általános Orvostudományi Kar

Pécs

2023

1. Bevezetés

A gasztrointesztinum rutinszerű endoszkópos vizsgálatát, szövettani mintavételek lehetőségét követően rövid időn belül a terápiás, minimálisan invazív beavatkozások lehetősége is kifejlesztésre került. Az onkológiai és benignus indikációval végzett endoluminális reszekciók elengedhetetlen feltételévé vált a tápcsatorna integritásának helyreállítása, amelyet a flexibilis endoszkóppal megbízhatóan lehet elvégezni. A primér endoszkópos beavatkozásokon kívül, ezen eszközök bizonyos esetekben kiválóan alkalmasak lehetnek gasztroenterológiai műtétek posztoperatív komplikációjának (anasztomózis elégtelenség, vérzés stb.) ellátására. A gastroözofageális átmenet varrással történő manipulációja a GERD terápiáján túl, az intraluminális bariátriai terápiák lehetőségét is megalapozta.

Napjaink modern gyakorlatában különböző endoszkópos klipek, varróeszközök, vákuumterápia és különböző ragasztóanyagok is elérhetővé váltak.

2. Célkitűzések

Célul tűztük ki az Overstitch™ (Apollo Medical, Austin, TX, USA) endoszkópos varrógép intraluminális zárásra történő felhasználhatóságának vizsgálatát, az alsó- és felső gasztrointesztinumban egyaránt. Igyekeztünk a legbiztonságosabb varrattechnika kiválasztására törekedni, melyet objektív mutatókkal vizsgáltunk. Az öltések ex vivo és in vivo állatkísérleti modellekben történő vizsgálatával igyekszünk elősegíteni az intervenció endoszkópia további fejlődését.

3. Anyagok és módszerek

Kutatásunkhoz az Overstitch™ endoszkópos varróeszközt használtuk. Kísérletsorozatunkat négy részre bontottuk.

Az első fázisban az intézetben begyűjtött, érintetlen házi sertés (*sus scrofa domestica* -nagy fehér) gyomrokon ejtettünk teljes falvastagságú metszést, majd választottuk ki a varrógéppel elérhető legoptimálisabb varrási

technikát. A kísérlet során 20 darab ex-vivo sertésgyomron hasonlítottuk össze a csomós öltés, 8-as öltés és tova futó varrat technikáját 3 cm-es nyílás zárása esetén. A beavatkozás idejét, a felhasznált varróanyagot és a varrat Hgmm-ben megadott ellenállását rögzítettük.

A második fázisban megfelelő előkészítést követően, túlélő sertésmodelleken végeztünk endoszkópos teljes falvastagságú, 3 cm-es gyomor incíziót, majd a korábbi adatok alapján kiválasztott technikával zártuk a gyomorfalat. A tizedik posztoperatív napon kontroll endoszkópiát és eutanáziát követően explorációt végeztünk, az intraabdominális adhéziók súlyosságát nulla és négy között terjedő skálán osztályoztuk.

A harmadik fázisban két modell esetében a szigma-rectum határon 12- illetve 20 cm-nél az anális nyílástól endoszkóposan, jelölést követően, tűkessel 3 cm-es haránt incíziót ejtettünk monopoláris energia felhasználásával, majd varrattal zártuk. A makroszkópos értékelést követően, laparoszkóp segítségével légpróbát végeztünk, ennek pozitivitása esetén további öltést

helyeztünk be. A procedúra befejezése után laparotómiából az érintett szegmentumot eltávolítottuk, makroszkóposan igazoltuk a teljes falvastagságú öltéseket. A beavatkozás idejét, a felhasznált varróanyagot és a varrat Hgmm-ben megadott ellenállását rögzítettük.

A negyedik fázisban 5 darab túlélő sertésmodellnél endoszkóppal 20 cm-re az ánusztól, jelölést követően, 3 cm-es teljes falvastagságú haránt incíziót végeztünk a szigmabél területén monopoláris energia felhasználásával, majd zártuk a defektusokat. A beavatkozás időtartamának szintén a metszés befejezése és a negatív buborék próba között eltelt időt vettük. A tíznapos túlélési idő eltelte után ismételt endoszkópiát és laparotómiát végeztünk, az összenövéseket a már ismertetett besorolás alapján pontoztuk 0-4 között.

A kísérleteket megelőzően a vizsgálók számára az eszköz egy nagy tapasztalattal rendelkező, az Apollo Medical által kiképzett, endoszkópos sebész által bemutatásra került, ezt követően úgynevezett száraz tesztek

következtek, melyek során az eszköz mechanizmusának, a varrási ciklusának gyakorlása történt. A kísérletek megkezdése előtt minden résztvevő számára biztosított volt az eltávolított sertés szöveteken történő gyakorlás, így a tanulási görbe nem befolyásolta a vizsgálati adatokat.

4. Eredmények

4.1 Endoszkópos varrógéppel végzett varratminta meghatározása eltávolított sertésgyomrokon

Összesen 20 darab, explantált gyomron végeztük el a varrattechnikák összehasonlítását. Nem találtunk szignifikáns statisztikai különbséget az eltérő technikák varrási időtartama között. A szükséges idő kissé kevesebb volt a 8-as öltéseknél $41,14 \pm 4,6$ perc, mint a csomós öltéseknél $45,75 \pm 1,1$ perc, illetve a tova futó varratnál $51,44 \pm 10$ perc. Az áteresztési nyomás tekintetében szintén nem tapasztaltunk szignifikáns különbséget: 8-as öltésnél $45,85 \pm 26,2$ Hgmm, csomós öltésnél $30,5 \pm 22,89$ Hgmm, míg a tova futó varratnál

32±26,5 Hgmm átlagos nyomást tapasztaltunk. Az adatok és a technikai kivitelezhetőség alapján a 8-as öltést találtuk a leghatékonyabban kivitelezhető és legbiztonságosabb technikának. A varrógéppel történő kísérletek következő fázisaiban erre a varrattechnikára törekedtünk.

4.2 Endoszkópos varrógéppel végzett teljes falvastagságú gyomor incízió zárása túlélő sertésmodellen

Mind a négy esetben sikeresnek bizonyult a beavatkozás, aneszteziológiai komplikációt nem tapasztaltunk. A medián varrási idő 57,4 perc volt (39-70 perc), három esetben négy darab fonal, míg egy esetben három fonal került felhasználásra, így összesen tizenöt darab tús fonalat és tizenöt darab záróeszközt alkalmaztunk. Ugyanakkor ebből a számból fonal megszakadása, véletlenszerű túleleresztés miatt öt fonallal, illetve ugyanennyi záróeszközzel többet kellett felhasználnunk. Egyes esetekben ennek megfelelően nem a tervezett 8-as, hanem egyszerű öltés került behelyezésre. Egyebekben

az előzetes tapasztalatoknak megfelelően, a 8-as öltéssel effektíven, nagyobb nehézségek nélkül zártuk az incíziókat. A posztoperatív időszak eseménytelenül telt. A kontroll endoszkópia során a varratvonalak makroszkóposan gyógyultnak imponáltak, fekélyt, falban elhelyezkedő tályogot nem azonosítottunk. Az eutanáziát követően, laparotómiából feltártuk a varratok szerozális felszínét. Az átlagos adhéziós pontszám $2,76 \pm 0,95$ volt. Major komplikációt nem tapasztaltunk, ugyanakkor bizonyos esetekben a varratvonal peritoneális felszínén erős adhézió képződésre lehet számítani, mely a gyomortartalom kilépésével magyarázható.

4.3 Endoszkópos varrógéppel végzett teljes falvastagságú szigma incízió zárása sertésmodellen

Mind a két esetben sikerült az öltéseket behelyezni. Esetenként két darab fonal került felhasználásra, a tiszta varrási idő 34, illetve 25 percet vett igénybe. A buborékpróbák alkalmával kilépést nem tapasztaltunk. Az eseteknél a négy darab 8-as öltés közül három teljes falvastagságúnak bizonyult, míg egy esetben csak

részlegesen, csak a nyálkahártya került zárásra. A nyomáspróbák alkalmával a festett folyadék egy esetben 64 Hgmm-nél jelent meg a szubszerózális rétegben, míg a második esetben a varratok az egészen magas, 240 Hgmm-es nyomásnak is ellenálltak.

4.4 Endoszkópos varrógéppel végzett teljes falvastagságú szigma incízió zárása túlélő sertésmodellen

Egy esetben a beavatkozás során az incízió mérete elérte a négy centimétert, valamint vélhetőleg az endoszkóp, illetve az arra helyezett eszköz mozgatása miatt a transzmurális defektus 5 cm-re tágult, a kizárólag endoszkóppal történő zárás nem volt kivitelezhető. Ezt a sertést a későbbiekben kizártuk a vizsgálatból, mivel az defektus mérete jelentősen meghaladta a kívánt 3 centimétert. Egy esetben két darab 8-as öltés behelyezése után, intaktnak imponáló varratsor mellett a buborékpróba kilépést igazolt, így egy harmadik fonallal még egy rétegben varrást végeztünk, endoluminálisan. A varrás 58 percet vett igénybe. Ennél az állatnál láz, hasi disztenzió miatt, a posztoperatív második napon korai

eutanáziát indikáltunk. A laparotómia során purulens peritonitist találtunk, a varratvonal intaktnak bizonyult, egyéb sérülést nem azonosítottunk. A gyulladás hátterében a beavatkozás során történt kontamináció szerepét valószínűsítettük.

A maradék három esetben a zárási idők 55, 39, illetve 48 percet vettek igénybe. Két esetben kettő darab 8-as öltéssel sikeresen zártuk a nyílást. Egy esetben 3 öltés került behelyezésre, ezekben az esetekben a buborékpróbák negatív eredményt adtak, a posztoperatív időszak eseménytelenül telt. Az állatok viselkedésében változást nem tapasztaltunk, gyomor-bél passzázsuk rendezett volt, testtömegük gyarapodott. Az adhéziók értékelésénél két esetben 2 pontot, egy esetben 3 pontot adtunk.

5. Megbeszélés

A folyamatosan fejlődő, terápiás flexibilis endoszkópia újabb és újabb eszközök segítségével csökkenti az invazivitást és ezáltal a mortalitást, valamint elősegíti a betegek életkilátásának és életminőségének javulását. A haladó endoszkópia kialakulása is jól mutatja, hogy az új és biztonsággal alkalmazható eszközök megjelenése, újabb és újabb terápiás beavatkozások elvégzését teszi lehetővé. Vizsgálatunk során a felső- és alsó gasztrointesztinumban egyaránt használható, részleges nyálkahártya és/vagy teljes falvastagságú intraluminális zárásra alkalmas eszközt kerestünk. Sebészeti gondolkodásmódunk alapján a varrást, mint biztonságos szöveti adaptáció lehetőségét magától értetődő módon előtérbe helyeztük, ezért fordult az érdeklődésünk konvencionálisan az endoszkópos varrás felé. Az ismertett OverstitchTM eszköz forradalmi lehetőséget rejt magában a jelenlegi endoszkópos beavatkozások biztonságos elvégzésében. Az eszköz immár harmadik generációja, mely azáltal, hogy minden konvencionális terápiás endoszkóppal kompatibilis, egyre szélesebb

körben terjed világszerte. A rendelkezésre álló irodalom alapján válogatott esetekben hatékony zárás és jó gyógyhajlam igazolódott, úgy a felső, mint az alsó gasztrointesztinum területén. Az explantált gyomrokon objektíven választottuk ki a 8-as öltés technikáját következő kísérleteinkhez, bár szignifikáns különbséget nem találtunk a varrásminták között. A túlélő modelleken végzett kísérletek során is biztonságos öltéseket, jó gyógyhajlamot tudtunk bizonyítani. A varratvonalaknak megfelelő hasüregi gyulladás a modell limitációjában keresendő. A vastagbélen végzett kísérleteknél az előkészítés és az együttműködés hiánya mellett, az anatómiai eltérés is erős befolyásoló tényezőt jelentett. A fiatal malacok vastagbelének szeromuskuláris rétegvastagsága messze elmarad a felnőtt emberekéétől. Így az adaptáció, illetve az ellenállás nélküli szövetben történő manipuláció nehezkesebbnek bizonyulhat, mint humán felhasználásban. Ennek ellenére a sikeres adaptáció ezekben az esetekben is kivitelezhető volt. Összességében megállapítható, hogy bizonyos esetekben az endoszkópos varrás az OverstichTM eszköz felhasználásával megbízható alternatívája lehet egy

kiterjesztett sebészeti beavatkozásnak. Saját eredményeink, illetve az ehhez kapcsolódó idézett szakirodalom alátámasztja a tényt, amely szerint az eszköz segítségével teljes falvastagságú flexibilis endoszkópos zárás megfelelő biztonsággal végezhető el. Természetesen az eset kiválasztásakor a megfelelő eszközpark, a vizsgáló jártassága, a megfelelő előkészítés és a defektus mérete együtt határozzák meg a beavatkozás kivitelezhetőségét.

6. Új megállapítások

- Az eszköz használatával több varrási technika is kivitelezhető, melyek között szignifikáns különbséget nem találtunk. A szerző javasolja a 8-as öltés használatát, mely során a varratvonal zárása a legbiztonságosabbnak ítélt.
- Kísérleteink során mind ex vivo, mind in vivo túlélő modelleken igazoltuk, hogy az Overstitch™ endoszkópos varrógéppel sertésgyomrokon teljes falvastagságú varratokkal tervezett vagy iatrogén, 3

cm-es incíziók azonnali zárása kivitelezhető. A túlélő modellek egyedeinél jó gyógyhajlamot találtunk.

- Az eszközzel akár 3 cm-es léziók is sikeresen elláthatók, mely meghaladja a jelenleg leggyakrabban használt klipek limitációját. Azonban az alsó gasztrointesztinális traktusban a cirkumferencia felét elérő léziók ellátása eredményeink alapján nem kivitelezhető.
- Az eszköz az alsó gasztrointesztinális traktusban is megfelelően használható. A hosszabb távú adatok értékelése céljából jobb kolorektális modell kifejlesztése célszerű.

7. A szerző publikációi

7.1 Az értekezés alapjául szolgáló publikációk

Halvax P, Diana M, Lègner A, Lindner V, Liu YY, Nagao Y, Cho S, Marescaux J, Swanström LL. Endoluminal full-thickness suture repair of gastrotomy: a survival study. Surg Endosc. 2015 Nov;29(11):3404-8. **IF: 3,149**

Halvax P, Diana M, Nagao Y, Marescaux J, Swanström L. Experimental Evaluation of the Optimal Suture Pattern With a Flexible Endoscopic Suturing System. Surg Innov. 2017 Jun;24(3):201-204. **IF: 1,785**

Halvax P, Nemeth B, Kiss I, Papp A, Vereczkei A. Endoluminal Suture-technique for the Stomach Closure of an Experimental Model. Anticancer Res. 2023 Jan;43(1):59-61. **IF: 2,48**

Az értekezés alapját képező közlemények összesített impakt faktora: 7,414 (2022)

7.2 Az értekezés alapjául szolgáló absztraktok és előadások

Flexible endoscopic suturing of full-thickness colonic incisions in a survival model **P. Halvax**, M. Diana, A. Legner, Y.Y. Liu, H.J. Lee, L. Swanström, J. Marescaux, 23rd International Congress of the E.A.E.S , Bucharest , Romania 3 - 6 June 2015

Endoscopic full thickness suturing with an endoscopic suturing device on porcine sigmoid colon **P. Halvax**, L. Swanström, M. Diana, S. Perretta, A. Legner, Y.Y. Liu, S. Cho, A. Alzaga, J. Marescaux 22rd International Congress of the E.A.E.S, Paris, France 26 - 28 June 2014

Tervezett gyomorincízió flexibilis endoszkóppal történő zárása túlélő állatmodellen **Halvax Péter**, Vereczkei András MST Kísérletes Sebészeti Szekció XXV. Kongresszusa, Pécs 2015.04.14-16

Flexibilis endoszkóppal végzett teljes falvastagságú varrattechnika vizsgálata **Halvax Péter**, Vereczkei András MST Kísérletes Sebészeti Szekció XXV. Kongresszusa, Pécs 2015.04.14-16

Flexibilis endoszkópos varrattechnikák aktuális lehetőségei

Dr. Halvax Péter MST Sebészeti Endoszkópos és Coloproctológiai Szekció Közös Kongresszusa, Tapolca 2022.05.26-28.

7.3 Az értekezés alapjául nem szolgáló, további publikációk

Légner A, Tsuboi K, Stadlhuber R, Yano F, **Halvax P**, Hunt B, Penka W, Filipi CJ. Mucosal excision and suturing for obesity and GERD. Surg Innov. 2013 Dec;20(6):586-93. **IF: 1,785**

Halvax P, Légner A, Paál B, Somogyi R, Ukös M, Altorjay A. Traumás rekeszruptura laparoscopos restructiója [Laparoscopic reconstruction in traumatic rupture of the diaphragm]. Magy Seb. 2014 Oct;67(5):304-7. Hungarian.

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. **IF:3,149**

Diana M, Dallemagne B, Chung H, Nagao Y, **Halvax P**, Agnus V, Soler L, Lindner V, Demartines N, Diemunsch P, Geny B, Swanström L, Marescaux J. Probe-based confocal laser endomicroscopy and fluorescence-based enhanced reality for real-time assessment of intestinal microcirculation in a porcine model of sigmoid ischemia. Surg Endosc. 2014 Nov;28(11):3224-33.. **IF:3,149**

de Ruijter V, **Halvax P**, Dallemagne B, Swanström L, Marescaux J, Perretta S. The Business Engineering Surgical Technologies (BEST) teaching method: incubating talents for surgical innovation. Surg Endosc. 2015 Jan;29(1):48-54. **IF:3,149**

Diana M, Agnus V, **Halvax P**, Liu YY, Dallemagne B, Schlagowski AI, Geny B, Diemunsch P, Lindner V, Marescaux J. Intraoperative fluorescence-based enhanced reality laparoscopic real-time imaging to assess bowel perfusion at the anastomotic site in an

experimental model. Br J Surg. 2015 Jan;102(2):e169-76

IF: 5,572

Diana M, **Halvax P**, Pop R, Schlagowski I, Bour G, Liu YY, Legner A, Diemunsch P, Geny B, Dallemagne B, Beaujeux R, Demartines N, Marescaux J. Gastric supply manipulation to modulate ghrelin production and enhance vascularization to the cardia: proof of the concept in a porcine model. Surg Innov. 2015 Feb;22(1):5-14. **IF: 1,785**

Diana M, Pop R, Beaujeux R, Dallemagne B, **Halvax P**, Schlagowski I, Liu YY, Diemunsch P, Geny B, Lindner V, Marescaux J. Embolization of arterial gastric supply in obesity (EMBARGO): an endovascular approach in the management of morbid obesity. proof of the concept in the porcine model. Obes Surg. 2015 Mar;25(3):550-8. **IF:3,479**

Diana M, **Halvax P**, Mertz D, Legner A, Brulé JM, Robinet E, Mutter D, Pessaux P, Marescaux J. Improving Echo-Guided Procedures Using an Ultrasound-CT Image Fusion System. Surg Innov. 2015 Jun;22(3):217-22. **IF: 1,785**

Liu YY, Diana M, **Halvax P**, Cho S, Légner A, Alzaga A, Swanström L, Dallemagne B, Marescaux J. Flexible endoscopic single-incision extraperitoneal implant and fixation of peritoneal dialysis catheter: proof of concept in the porcine model. Surg Endosc. 2015 Aug;29(8):2402-6. **IF: 3,149**

Diana M, Swanström LL, **Halvax P**, Légner A, Liu YY, Alzaga A, D'Urso A, Marescaux J. Esophageal covered stent fixation using an endoscopic over-the-scope clip. Mechanical proof of the concept and first clinical experience. Surg Endosc. 2015 Nov;29(11):3367-72. **IF: 3,149**

Rahmi G, Perretta S, Pidial L, Vanbiervliet G, **Halvax P**, Legner A, Lindner V, Barthet M, Dallemagne B, Cellier C, Clément O. A Newly Designed Enterocutaneous Esophageal Fistula Model in the Pig. Surg Innov. 2016 Jun;23(3):221-8. **IF: 1,785**

Diana M, Usmaan H, Legnèr A, Yu-Yin L, D'Urso A, **Halvax P**, Nagao Y, Pessaux P, Marescaux J. Novel laparoscopic narrow band imaging for real-time detection of bile leak during hepatectomy: proof of the

concept in a porcine model. Surg Endosc. 2016 Jul;30(7):3128-32. **IF:3,149**

Diana M, Robinet E, Liu YY, Legnèr A, Kong SH, Schiraldi L, Marchegiani F, **Halvax P**, Swanstrom L, Dallemagne B, Marescaux J. Confocal Imaging and Tissue-Specific Fluorescent Probes for Real-Time In Vivo Immunohistochemistry. Proof of the Concept in a Gastric Lymph Node Metastasis Model. Ann Surg Oncol. 2016 Dec;23(Suppl 5):567-573. **IF: 4,97**

Légner A, Diana M, **Halvax P**, Liu YY, Zorn L, Zanne P, Nageotte F, De Mathelin M, Dallemagne B, Marescaux J. Endoluminal surgical triangulation 2.0: A new flexible surgical robot. Preliminary pre-clinical results with colonic submucosal dissection. Int J Med Robot. 2017 Sep;13(3). **IF: 2,483**

Legner A, Kong SH, Liu YY, Shabat G, **Halvax P**, Saadi A, Worreth M, Marescaux J, Swanström L, Diana M. The GAMMA concept (gastrointestinal activity manipulation to modulate appetite) preliminary proofs of the concept of local vibrational gastric mechanical stimulation. Surg Endosc. 2020 Dec;34(12):5346-5353. **IF: 3,149**

8. Köszönetnyilvánítás

Szeretnék köszönetet mondani témavezetőimnek, Prof. Dr. Vereczkei Andrásnak és Dr. Papp Andrásnak, akik készségesen támogattak, szakmai iránymutatással és kitartással segítettek PhD tevékenységemet. Varga Krisztinának a helyesírás ellenőrzésért. Hálával tartozom a lehetőségért és a segítségért az IRCAD France és IHU-Strasbourg csapatának. Külön köszönet illeti Prof. Dr. Jacques Marescaux-t, Prof. Dr. Lee Swanström-t, Dr. Michele Diana-t, Dr. Légner András-t, Dr. Yoshihiro Nagao-t, Dr. Yuyin Liu-t, Dr. Sungwoo Cho-t és Dr. Amilcar Alzaga-t a kísérletek során nyújtott segítségükért és támogatásukért. Köszönetet mondok Prof. Dr. Altorjay Áronnak, aki támogatta tudományos előmeneteletemet.

Végtelen hálával tartozom szüleimnek, akik támogatták és támogatják tanulmányaimat és szakmai előmeneteletemet.

Végül, de nem utolsó sorban köszönöm családomnak, feleségemnek Dórának, lányomnak Tamarának, fiamnak Benedeknek, akik támogattak a dolgozat elkészítésében.

