

A perioperatív orális táplálás szerepe felső gasztrointesztinális műtétek során

Doktori (PhD) értekezés

dr. Sindler Dóra Lili

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Doktori iskola vezetője: Prof. Dr. Bogár Lajos

Témavezető: Dr. Papp András PhD, Med. Habil

Pécsi Tudományegyetem

Általános Orvostudományi Kar

Pécs 2024



Tartalomjegyzék

TARTALOMJEGYZÉK	2
BEVEZETÉS	4
Műtéttechnika fejlődése.....	5
Műtét utáni táplálás és tápláltsági állapot	6
ERAS protokoll.....	7
1. METAANALÍZIS	10
Célkitűzés és hipotézis.....	10
Módszertan	11
Protokoll létrehozása	12
Keresési stratégia.....	12
Beválogatási és kizárási kritériumok	13
Szelekció folyamata.....	13
Adatgyűjtés	15
A vizsgálatok jellemzői	15
Beválogatott betegpopuláció jellemzői.....	16
Műtét-típus.....	18
Klinikai stádiumbeosztás.....	20
Vizsgálatok leíró analízise	21
HUR	21
Mahmoodzadeh.....	22
Shimizu	23
Hai-Bo Sun (2018)	24
Hai-Bo Sun (2019)	25
Wang.....	26
Összegzés.....	27
Statisztikai analízis	28
Minőségértékelés.....	29
Eredmények.....	30
Bélműködés megindulása.....	30

Első székletürítés	30
A kórházi tartózkodás hossza	31
Rehospitalizáció.....	32
Anasztomózis-elégtelenség	32
Tüdőgyulladás	33
Sebfertőzés.....	33
Vérzés.....	34
Gasztrointesztinális parézis	35
Diszkusszió	35
2. PROPENSITY SCORE-MATCHING VIZSGÁLAT	38
Célkitűzés, hipotézis	38
Módszerek.....	38
A korai posztoperatív táplálás protokollja.....	39
Eredmények.....	40
Megbeszélés.....	43
KÖVETKEZTETÉSEK	47
ÚJ EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA	49
FÜGGELÉKEK	50
Rövidítések jegyzéke	50
Ábrajegyzék.....	52
Táblázatok jegyzéke	52
Köszönetnyilvánítás	53
A dolgozat alapjául szolgáló publikációk	54
A dolgozat alapjául szolgáló előadások.....	54
Irodalomjegyzék	56

Bevezetés

Jelen értekezés a PTE-KK Sebészeti Klinikán, az ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) munkacsoport keretein belül végzett munkám során végrehajtott metaanalízis és gyakorlati klinikai vizsgálat tanulságainak összefoglalása a felső gasztrointesztinális daganatos megbetegedések jobb kezelése és a betegek felépülésének gyorsítása, életminőségük javítása érdekében.

A felső gasztrointesztinális traktus daganatai közé tartozó gyomor-és nyelőcsőtumorok magas mortalitással (több, mint 1 300 000) járó megbetegedések, melyek előfordulása világszerte meghaladja az 1 600 000 esetet évente. Ezért korai felismerésük és diagnosztizálásuk kulcsfontosságú a sikeres kezelés szempontjából.

2020-ban több, mint 1 millió új gyomorrákos és több, mint 600.000 új nyelőcsőrákos esetet regisztráltak. A gyomorrák világszerte 7.7/100.000, a nyelőcsőrák pedig 5.6/100.000 halálesetet okoz évente.¹

A legmagasabb kockázatú területnek, ahol a laphámrák 90%-ban dominálnak, az úgynevezett „nyelőcsőrák öv” számít, amely Észak-Iránban, Dél-Oroszországban, Közép-Ázsiai országokban és Kína északi részén található. Ezzel szemben a nyugati országokban, így Magyarországon is, az adenokarcinóma egyre gyakoribb elterjedése figyelhető meg, főként fehér férfiak körében. Habár korábban ezeken a területeken is a laphámrák volt a vezető szövettani forma, de az adenokarcinóma aránya 2018-ra már meghaladta a 60%-ot. Tinusz és munkatársai 1992 és 2018 között rosszindulatú nyelőcsőrakkal diagnosztizált betegek adatait elemezték, és igazolták ezt a növekvő tendenciát.^{2 3}

A magyar incidencia és mortalitási adatok 2019-ig folyamatos csökkenést mutattak. Magyarországon 2019-ben 829 új nyelőcsőtumoros beteget diagnosztizáltak, míg a 2000 és 2019 közötti időszakban ez az átlagos éves esetszám 877 volt, és a férfiak száma folyamatosan, szignifikánsan csökkent, a nők esetszáma viszont nem mutatott változó tendenciát.⁴

A gyomorrák világszerte az 5. (férfiaknál 4., nőknél pedig 7.), míg a nyelőcsőrák a 8. (férfiaknál 7., nőknél pedig 13.) leggyakoribb daganatos megbetegedés. A legmagasabb incidenciájú területek közé tartoznak Kelet-Ázsia, Dél-Amerika és Közép-Kelet-Európa.⁵

Az átlagos túlélési arány 20-25% között várható, azonban a korai stádiumú gyomorrákok esetében ez az arány akár 80% fölött is lehet. Ugyanakkor hazánkban az esetek legalább kétharmadát jelentő III/A vagy annál későbbi stádiumban a túlélési arány 45% alatt van.⁶

Műtéttechnika fejlődése

A felső gasztrointesztinális traktus daganatos megbetegedések operatív megoldási lehetőségeinek alapját napjainkban is a műtéti beavatkozás jelenti. A megfelelő műtéti technika kidolgozásával már az 1800-as évektől foglalkoznak. Tekintettel a magas anasztomózis-elégtelenségi rátára⁷, számos eljárás került kidolgozásra a megfelelő műtéttechnikára és a posztoperatív komplikációk csökkentésének érdekében.^{8,9}

A 2000-es évektől kezdődően nagyon fontos mérföldkő volt a felső tápcsatornai tumorok műtétei során a minimál invazív szemlélet megjelenése. Köszönhetően a műtét utáni szövődmények csökkenésének és a gyógyulás elősegítésére gyakorolt kedvező hatásának, a felső gasztrointesztinális műtéti gyakorlatban népszerűvé vált a Minimál Invazív Esophagectomia (MIE).

Az MIE-n átesett betegek életminősége gyorsabban javul, mint a klasszikus, nyitott módon operált betegeknél. A megfelelő fájdalomcsillapítás szintén könnyebb a MIE megközelítést követően, mivel kisebb a műtéti trauma és csökken a posztoperatív fájdalom, valamint a MIE utáni korábbi mobilizáció serkenti a gyorsabb felépülést. Ennek onkológiai szempontból előnye, hogy javítja az adjuváns kemoterápiával szembeni toleranciát. Ezen túlmenően a MIE idős betegeknél is alkalmazható módszer, az általános életkilátások növekedése miatt egy rohamosan bővülő betegcsoport.

2012-ben jelent meg egy, Luketich nevéhez fűződő tanulmány¹⁰, mely kimutatta, hogy a minimál invazív technika alkalmazásával a 30 napos mortalitás nem növekszik a nyitott beavatkozásokhoz képest, miközben a kisebb megterhelés által csökkenő tendenciát mutat olyan morbiditási faktorok előfordulása, mint a kardiovaszkuláris és pulmonális komplikációk incidenciája.

2019-ben jelent meg a ROBOT TRIAL elnevezésű metaanalízis, mely a robot-asszisztált nyelőcső reszekciók eredményeit hasonlította össze a nyitott műtéti technikával.

A robot segítségével végzett műtétek során a MIE-hez hasonlítva precízebb limfadenektómia végezhető és a mellkasi szakasz tumorainál a nervus laryngeus recurrens sérülésének előfordulása csökkenthető.

Napjainkban a PTE KK Sebészeti Klinikán is elérhető ez a technika, így a legkorszerűbb módon történhet a felső gasztrointesztinális megbetegedésben szenvedő betegek ellátása.¹¹

A gyomorműtéteket illetően a szubtotális gasztrektómia esetében is egyre szélesebb körben elfogadott és alkalmazott technika a laparoskopos megközelítés, és számos vizsgálat is igazolta, hogy neoadjuváns terápiát követően elvégzett laparoskopos eljárások hasonló onkológiai eredményekkel alkalmazhatóak, mint a nyitott műtétek.¹²

Totál gasztrektómia esetén a minimál invazív technika előnyei még nem egyértelműen bizonyítottak, azonban a 2023-ban megjelent nemzetközileg elfogadott Delphi-konszenzus szerint, mely 41 lépést határozott meg fontosságúnak az onkológiai indikációkra vonatkozó kiváló minőségű laparoskopos műtét elvégzéséhez egy nemzetközi testület szabványai alapján,¹³ nem mutatható ki szignifikáns különbség az egy éves túlélés és az életminőség tekintetében sem.¹⁴

Míg az elmúlt években egyre gyakrabban vizsgálták a laparoskopos műtétek hosszú távú eredményeit, kevesebb tanulmány foglalkozott a robotasszisztált megközelítés hosszú távú eredményeivel. A kevés számú megjelent tanulmány azonban nem mutatott szignifikáns különbséget a teljes túlélés tekintetében a laparoskopos és a robot asszisztált megközelítés között. A II/III stádiumú gyomorrákban szenvedő betegek körében a robotizált csoportban szignifikánsan jobb kiújulásmentes túlélést mutattak, mint a laparoskopos csoportban, ami arra utalhat, hogy a sebészeti robotok előnyösebbek lehetnek az előrehaladott betegségben szenvedő betegek számára.¹⁵

Műtét utáni táplálás és tápláltsági állapot

A felső gasztrointesztinális traktus műtétei, különösen, ha nyelőcsővel történik anasztomózis képzés, még mindig magas morbiditással és mortalitással járó beavatkozások. Az anasztomózis-elégtelenség aránya igen magas, elérheti a 9-16%-ot.¹⁶

E jelenség okainak felderítésére számos tényezőt vizsgáltak az elmúlt évtizedekben, mint például a műtétből fakadó gasztrointesztinális motilitás-zavart vagy a szájon keresztüli táplálás

hatását. A betegek posztoperatív táplálása, és az ezzel szintén összefüggő morbiditási- és mortalitási ráta, kritikus pontja a felső gasztrointesztinális műtéteknek.

A posztoperatív időszakban felső gasztrointesztinális reszekciós műtéteknél több évtizeden át a szájon át történő táplálás kezdetét körülbelül a hetedik napig halasztották, félve az anasztomózis-elégtelenségtől.

ERAS protokoll

Az 1990-ben megjelent, Kehlet nevéhez fűződő ERAS (Early Recovery After Surgery) komplex ellátási protokoll, az utóbbi időben egyre jobban elfogadott, alkalmazása során javasolt a korai orális táplálás mielőbbi megkezdése.

Az ERAS egy evidencia-alapú megközelítés, melynek célja a betegellátás optimalizálásával a kimenetelek javítása a perioperatív időszak különböző aspektusaira nézve, ideértve a posztoperatív táplálást is.¹⁷

Az ERAS Study Group-ot 2003-ban alapították Stockholmban annak érdekében, hogy javítsák a különböző sebészeti ellátások során a betegek mielőbbi felépülését. Az ERAS protokollok olyan multimodális, műtét előtti-, közbeni-, és utáni(perioperatív) ellátási utak, amelyek célja a műtétek utáni korai felépülés elérése a preoperatív szervi funkciók erősítése és a műtét alatti és utáni stressz reakció csökkentése révén. Olyan beavatkozásokat tartalmaznak, amelyek enyhítik a műtéti stresszt, fenntartják a fiziológiai szervi funkciókat, és felgyorsítják a rehabilitációt, a műtéttel összefüggő elemekre (éhezés, szövetkárosodás, vérzés, hipotermia, fájdalom, hipoxia, ileusz) összpontosítva.

Az ERAS protokollok a kezelés minden szakaszában fontos elemeket alkalmaznak:

1. A preoperatív időszakban nagy hangsúlyt fektet a beteg felkészítésére, a prehabilitációra. Ezek közé tartozik a megfelelő tápanyagbevitel biztosítása, a dohányzás abbahagyása és a fizikai státusz javítására.
2. Az intraoperatív időszakban alkalmazott elemek közé tartozik a minimális invazív sebészeti technikák alkalmazása, a fájdalomcsillapítás megfelelő kivitelezése, valamint az intravénás folyadékterápia és az antibiotikumok megfelelő adagolása.

3. A posztoperatív időszakban az ERAS fő eleme a korai rehabilitáció, melynek elengedhetetlen része a korai szájon keresztüli táplálás megkezdése, a korai mobilizáció vagy a drain csövek korai eltávolítása.

Ezen intervenciók alkalmazása segít csökkenteni a műtét utáni komplikációk kockázatát, például a tüdőgyulladás és a mélyvénás trombózis előfordulását.¹⁸

Habár jelentős hatást gyakorolt a gasztrointesztinális sebészeti ellátás megközelítésére, az ERAS alkalmazása az alsó gasztrointesztinális traktus műtétein átesett betegeknél széles körben elfogadott, azonban az emésztőrendszer felső részét érintő daganatok esetében még nem elterjedt.

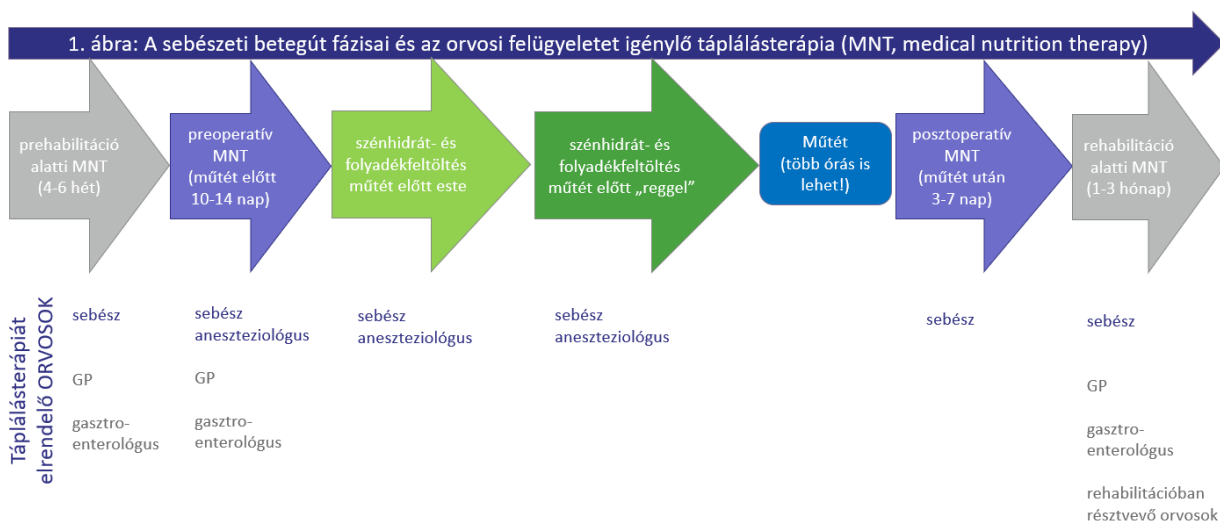
Főként a felső gasztrointesztinális traktust érintő daganatos megbetegedésben szenvedő páciensek gyakran alultápláltak, legyengült, nem egyszer cachexiás állapotban kerülnek operációra. A műtéti beavatkozás már önmagában is nagymértékű stresszt jelent a szervezet számára, mely az alultáplált beteg számára súlyos katabolikus állapot kialakulásához vezet a műtét utáni időszakban.

Az ESPEN (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism)¹⁹ irányelvek egy olyan dokumentumgyűjteményt jelentenek, amelyek a klinikai táplálással és anyagcsere-kezeléssel kapcsolatos legfrissebb tudományos kutatásokra és bizonyítékokra épülnek. A jelenleg érvényes, 2021. áprilisában elfogadott ajánlás alapján a korai, posztoperatív órákban megkezdett szájon keresztüli táplálás IA evidenciát képez.

A hagyományos, késői perorális táplálás esetén a táplálás és folyadékpótlás megvalósítása parenterális, illetve enterális beviteli úton történik. Ez utóbbi a gyakorlatban nazogasztrikus- vagy nazojejunális, illetve az operáció során sebészileg behelyezett jejunosztómán keresztüli táplálást jelent.²⁰ Ezzel szemben az ERAS ajánlás szerint a korai szájon keresztüli táplálás kezdete a műtét utáni 1-3. npra tehető, a legtöbb esetben akár a műtét után közvetlenül is²¹.

A PTE-KK Sebészeti Klinika ERAS munkacsoportjának gyakorlata ez alapján a korai perorális táplálásra: a műtét másnapján már 2 deciliter tiszta vizet fogyaszthat a beteg. A mennyiséget fokozatosan, naponta növelve, a posztoperatív második napon kiegészítjük tápszer adásával. Amennyiben a beteg nyelése nem akadályozott, félrenyelés nem lép fel és a táplálást jól tolerálja, a műtét utáni harmadik napon lágy, pépes táplálékot is fogyaszthat.

A korán megkezdett orális táplálás számos előnnyel bír a parenterális táplálással szemben. Nem csupán a műtét során fellépő nagymértékű metabolikus stresszt képes csökkenteni, hanem a regeneráció, a gastrointesztinális funkciók helyreállítását is elősegíti és felgyorsítja.



1. ábra: Betegút fázisai a táplálásterápiában

Az ERAS protokoll hatékonyságát számos tanulmány és metaanalízis igazolta. Az eredmények alapján látható, hogy alkalmazása csökkenti a posztoperatív szövődmények előfordulását, rövidíti a kórházi tartózkodási időt, és javítja a betegek életminőségét.^{22 23 24}

Fontos megjegyezni, hogy a posztoperatív orális táplálás megkezdésének időzítése egyénre szabottan kell történnjen, és az orális táplálás megkezdéséről, a beteg igényeinek figyelembevételével, egy multidiszciplináris csapat bevonásával kell dönteni. Bevezetése nem csak a klinikai irányelvek betartását igényli, hanem a szakemberek elkötelezettségét és együttműködését is a sikeres végrehajtáshoz.²⁵

1. Metaanalízis

Célkitűzés és hipotézis

Az ERAS protokoll előnyeinek bizonyítására egy metaanalízist készítettünk, amelybe olyan publikációkat válogattunk be, amelyek a korai és késői posztoperatív perorális táplálás hatásait vizsgálták felső gasztrointesztinális műtétek után.

Kiinduló feltételezésünk az volt, hogy a korai per orális táplálás megkezdése a műtét után nem jelent kockázatot az anasztomózis-elégtelenség szempontjából, és nem növeli az egyéb vizsgálni kívánt morbiditási mutatók előfordulási arányát a késői szájon keresztüli tápláláshoz képest a nyelőcső- vagy gyomorreszekción átesett betegeknél.

Az általános gyakorlat az anasztomózis-elégtelenségtől való félelem miatt még napjainkban is a műtét utáni, 5-7 napig tartó „nil per os” táplálási protokoll alkalmazása. Az irodalomban csupán kis számban találhatóak olyan randomizált, kontrollált vizsgálatok, amelyek a felső gasztrointesztinális traktus malignus daganatainak műtete utáni táplálással, főként korai perorális táplálással foglalkoznak, azonban az elmúlt években egyre több publikáció vizsgálja a korai szájon keresztül történő táplálásterápia lehetőségeit a felső tápcsatornai műtétek után.

Ezek a tanulmányok meggyőzően kimutatták, hogy a korai szájon keresztül megkezdett táplálás biztonsággal alkalmazható, nem jelent kockázatot az anasztomózis-elégtelenség tekintetében, ugyanakkor számos előnnyel jár a betegek rehabilitációját illetően.²⁶

Hipotézisünk felállításakor felhasználtunk a nyálképzésre és az emberi nyál mennyiségére vonatkozó, a korai posztoperatív táplálással kapcsolatos kutatások számára releváns információkat, és ebből vontunk le következtetést.

Egy átlagos felnőtt ember naponta kb. 0,75-1,5 liter nyálat termel. (Az aktuális mennyiség változhat különböző tényezőktől függően, beleértve az életkort, az étrendet, a hidratáltsági állapotot, a gyógyszerhasználatot és az általános egészségi állapotot.)

Felső gasztrointesztinális műtét után a termelődő nyál lenyelése nem okoz komplikációkat. Ez az enzimatikusan aktív folyadék anélkül halad át az anasztomózison, hogy anasztomózis-elégtelenséget vagy egyéb szövődményt váltana ki a betegnél.

Ugyanakkor, ha a beteg nem fogyaszt semmit szájon át, a nyál sűrűvé válik, tranzitideje megnő, ezért lassan halad át az anasztomózison, és károsodást okozhat az anasztomózisban.²⁷

Így azt a következtetést, hogy ha a lenyelt nyál nem okoz komplikációkat, akkor az szájon keresztüli folyadékbevitel sem fog anasztomózis károsodáshoz vezetni, vettük hipotézisünk alapjának. Annál is inkább, mivel a szájon keresztüli folyadékbevitel csökkenti a nyál viszkozitását és tranzit idejét is, és így csökken az általa okozott esetleges károsodás lehetősége is.

Módszertan

A metaanalízis egy, a tudományos kutatásokban és az evidencián alapuló orvoslásban alkalmazott módszer, mely a megbízható és átfogó eredmények elérése érdekében a már publikációra került kutatások eredményeit összesítve elemzi és foglalja össze. A metaanalízis eredményei a magasabb esetszám miatt nagyobb statisztikai erejű bizonyítékot tudnak nyújtani, mint korábbi, egyedi vizsgálatok, és segíthetnek az orvosi gyakorlat irányelveinek kialakításában. Emellett azonban fontos tisztában lenni a metaanalízis módszer korlátaival is.

Munkacsoportunk a metaanalízis összállítása során a *populáció - beavatkozás - kontroll - kimenetel* (PICO) formátumot alkalmazta a klinikai kérdések pontos meghatározásában és megválaszolásában.

A PICO keretrendszerben:

- a populáció (P) a vizsgálati alanyok csoportját jelöli,
- a beavatkozás (I) az intervenciót vagy kezelést, melyet vizsgálni kívánunk,
- a kontroll (C) a kezeletlen vagy más kezelésben részesülő csoportot,
- míg a kimenetel (O) a vizsgált eredményt vagy hatást jelöli.

A metaanalízis során a kutatás szempontjából legrelevánsabb cikkek kerültek kiválasztásra, majd ezek adatait összesítve újra elemeztük azokat.²⁸

Összesített adatok statisztikai módszerekkel történő ismételt elemzése lehetővé tette a nagyobb mintaméretű vizsgálatot, mely egyaránt növeli az eredmények megbízhatóságát, illetve

lehetővé teszi a kisebb mintaméretű vizsgálatok hatékonyságának növelését és a vizsgált hatások pontosabb értékelését.

Protokoll létrehozása

Metaanalízisünkben a populáció (P) olyan betegek csoportja volt, akik felső gasztrointesztinális malignitás miatt estek át gyomor – vagy nyelőcsőműtéten.

A korai táplálási csoportba került páciensek esetén (I) a műtét másnapján már szájon át víz fogyasztása engedélyezett, majd az azt követő napok során bővíthető a táplálás egyre több víz, majd tápszer fogyasztásával.

A kontroll (C) csoportba tartozó egyének a műtétet követő 5-7 napban szájon át nem fogyasztanak semmilyen táplálékot, a szükséges tápanyagellátás, enterális-és vagy parenterális úton valósult meg.

Kimenetelként (O) a mortalitást, a szövődeményeket, a kórházi tartózkodás időtartamát, a bélműködés megindulásának idejét és a székletürítést határoztuk meg, mint a különböző kezelési csoportok eredményeit.

A metaanalízist a Preferred Reporting Items for Systematic Review²⁹ (PRISMA) kritériumoknak megfelelően készítettük és előzetesen regisztráltuk a PROSPERO adatbázisban. (Regisztrációs szám: CRD 42022302594.)

Keresési stratégia

Célunk az volt, hogy minél átfogóbb képet kapjunk a korai perorális táplálás hatékonyságáról és biztonságosságáról a felső gasztrointesztinális traktus műtétei után.

Hogy részletesen megvizsgáljuk a posztoperatív táplálás különböző módozatainak a hatását a posztoperatív morbiditásra, metanalízisünkbe olyan tanulmányokat vontunk be, amelyekben malignus nyelőcső- vagy gyomordaganat miatt történt műtét, ugyanakkor kizártuk a benignus elváltozások miatt végzett beavatkozások eredményeit.

Vizsgálatunkban az intervenció a posztoperatív táplálási metódus volt, ahol legalább két különböző eljárást alkalmaztak, beleértve a korai és a késői per orális táplálást is.

Beválogatási és kizárási kritériumok

A vizsgálatok kiválasztását az elektronikus adatbázisok segítségével végeztük, PubMed az Embase, valamint a Cochrane adatbázis alapján. A tanulmányok beválogatásához szigorú inklúziós és exklúziós kritériumokat alkalmaztunk:

- Szelektáltuk a felső gasztrointesztinális daganatos betegeket, ideértve a nyelőcső- és gyomorrákban szenvedő betegeket, és a vizsgálatokat kizárólag ezekkel a betegcsoportokkal végeztük.
- Az összes olyan esetet kizártuk, amikor a műtét jóindulatú betegség miatt történt.
- Kizártuk a állatkísérleteket.
- A beválogatott vizsgálatoknak tartalmazniuk kellett adatokat a két táplálási módszerről (korai vagy késői orális táplálás, vagy mindkettő).
- Csak randomizált, kontrollált vizsgálatok kerültek bevonásra a metaanalízisünkbe, amelyek ezáltal a legmegbízhatóbb adatokat szolgáltatják értékelésünkhöz.
- A nem angol nyelven megjelent tanulmányokat, a gyermekgyógyászati esetekre fókuszáló kutatásokat és a kombinált beavatkozásokkal végzett vizsgálatokat kizártuk, hogy eredményeinket összevethető módon vizsgálhassuk és értékelhessük.

Precíz keresés biztosítására megfelelő logikai lekérdezéssel, keresőkulcsot állítottuk össze.³⁰

Szelekció folyamata

A cikkek beválogatását 2 független vizsgáló végezte.

A publikációkat az EndNote X7.4 szoftver (Clarivate Analytics, Philadelphia, PA, USA) rendszert használva dolgoztuk fel, amely lehetővé tette a hatékony adatfeldolgozást és az eredmények rendszerezését.

A címszelekció (keresőkulcs alapján elvégzett) eredménye majdnem 3000 találatot adott, azonban ezek közül a kizárási kritériumoknak alapján többszintű szelekciót végeztünk.

Második lépésben, szintén az ismertetett feltételeknek megfelelően, szövegszelekciót végeztünk. Fontos szempont volt, hogy olyan multicentrikus, randomizált vizsgálatokat

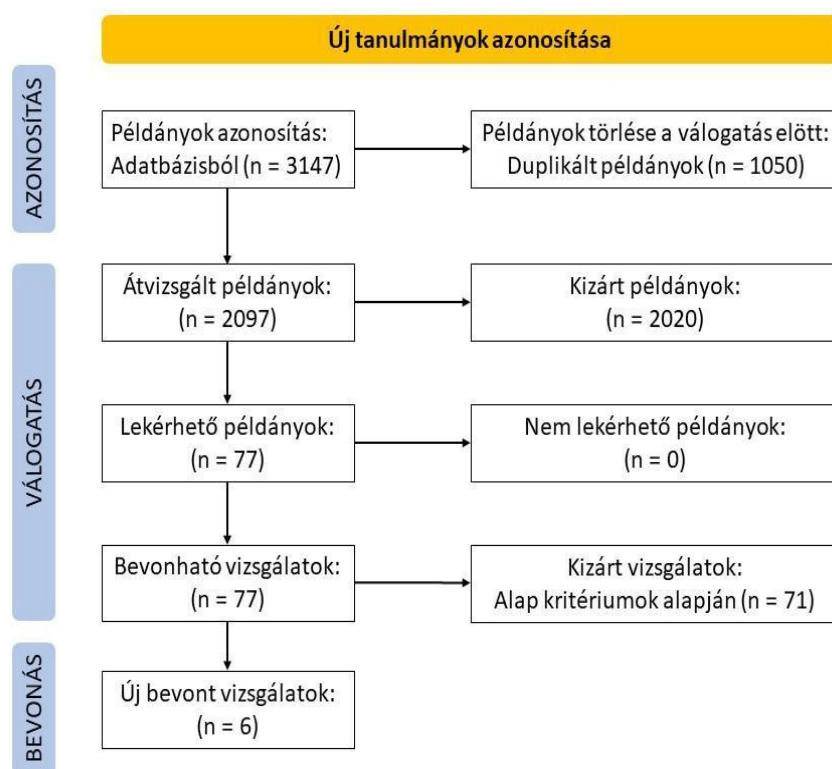
vonjunk be, ahol a konvencionális, késői perorális táplálásban részesülő betegek eredményeit hasonlítják össze a korai perorális táplálásban részesülő betegek eredményeivel.

Így végül 300 olyan publikációt találtunk, amelyek a vizsgálatunk szempontjából relevánsak voltak.

A következő lépésben alkalmaztunk duplikátumszűrést, cím- és absztraktszűrést, melyek eredményeként 77 cikk maradt a további elemzéshez.

Ezután teljes szöveges szűrésre került sor, ahol alaposan átvizsgáltuk a korábbi szelekciós lépések után megmaradt 77 cikket. A folyamat során további 71 olyan cikket zártunk ki, amelyek nem feleltek meg a vizsgálati protokollunkban meghatározott kritériumoknak.

Így a cikkszelekció végül 96,7%-os egyetértéssel, azaz 0,92 Cohen's kappával 6 releváns tanulmány elfogadásával zárult. A Cohen kappa (kappa statisztika) egy olyan statisztikai mérőszám, amelyet két független értékelő közötti konszenzus meghatározására használunk, különösen akkor, ha külön kategóriákban vagy kategórikus változóknál történő értékelés történik.



2. ábra: Szelekció folyamata

Adatgyűjtés

Az adatgyűjtést a két független vizsgáló Excel (Office 365, Microsoft, Redmond, WA, USA) program segítségével, szisztematikus módon végezte. Munkacsoportunk metaanalízis segítségével elemezte azokat, majd összesítette az eredményeket.

A vizsgált paraméterek között számos bináris változó kimenetelét határoztuk meg:

- anasztomózis elégtelenség,
- tüdőgyulladás,
- sebfertőzés,
- vérzés,
- rehospitalizáció.

Vizsgáltuk továbbá a kórházi tartózkodás időtartamát és más morbiditási mutatókat. A vizsgálatban folyamatos változókat is elemeztünk, mint az anasztomózis-elégtelenség incidenciája, az első gázok megjelenésének időpontja, az első posztoperatív székletürítés napja, ill. a kórházi tartózkodás időtartama.

Ezek a változók segítettek abban, hogy átfogóbb képet kapjunk a betegek állapotáról és a műtét utáni gyógyulási folyamatról.

Az adatok gyűjtése során nagy gondot fordítottunk az adatintegritásra és a megbízhatóságra, a két független vizsgáló a szelekció folyamata alatt egymással nem egyeztetett.

A vizsgálatok jellemzői

Amint látható (1. táblázat), mindegyik vizsgálat a korai és a késői táplálási protokoll alkalmazásának eredményeit kutatta felső tápcsatornai műtéteket követően. Az egyes vizsgálatokban szereplő betegszám 54 és 280 között mozgott, egy kivétellel minden vizsgálat egyközpontú volt, publikálásra pedig 2011 és 2019 között kerültek.

1. táblázat: Vizsgálatok jellemzői

Első szerző	<i>Hur</i>	<i>Mahmoodzadeh</i>	<i>Shimizu</i>	<i>Sun</i>	<i>Sun</i>	<i>Wang</i>	
Publikálás éve	2011	2014	2018	2017	2018	2019	
Típus	RCT	RCT	RCT	RCT	RCT	RCT	
1. csoport	EOF	EOF	EOF	EOF	EOF	EOF	
2. csoport	LOF (Kontroll)	LOF (Kontroll)	LOF (Kontroll)	LOF (Kontroll)	LOF (Kontroll)	DOF (Kontroll)	
Ország	Korea	Irán	Japán	Kína	Kína	Kína	
Központok (N0)	Egyköz- pontú	Egyköz- pontú	Multicent- -rikus	Egyköz- pontú	Egyköz- pontú	Egyköz- pontú	
Páciensek száma	Összesen	54	109	62	280	86	100
	EOF	28	54	32	140	46	51
	LOF	26	55	30	140	40	49

Beválogatott betegpopuláció jellemzői

Az életkor-eloszlást megfigyelve (2. táblázat), azt láthatjuk, hogy átlagosan 50-60 éves korú páciensek kerültek beválogatásra. A nemek eloszlását tekintve, a daganatok incidenciájának megfelelően, több férfinél került sor műtétre, mint nőnél.

2. táblázat: Beválogatott betegpopuláció jellemzői

Első szerző	<i>Hur</i>	<i>Mahmoodzadeh</i>	<i>Shimizu</i>	<i>Sun</i>	<i>Sun</i>	<i>Wang</i>
Megjelenés éve	2011	2014	2018	2017	2018	2019

Páciensek száma		Összesen	54	109	62	280	86	100	
		EOF	28	54	32	140	46	51	
		LOF	26	55	30	140	40	49	
Életkor	Átlag	EOF	-	64.2	68.5	63	62	53.41	
		LOF	-	55.4	68.5	63	63	55.1	
	Szórás	EOF	-	8.2	-	-	-	9.77	
		LOF	-	7.7	-	-	-	8.89	
	Tartomány	EOF	-	-	48-78	58-68	53-69	-	
		LOF	-	-	40-79	58-69	58-69	-	
	<65	EOF	24	-	-	-	-	-	
		LOF	21	-	-	-	-	-	
	>=65	EOF	4	-	-	-	-	-	
		LOF	5	-	-	-	-	-	
	Nem	Férfi	EOF	20	29	25	92	28	37
			LOF	13	29	22	103	24	34
Nő		EOF	8	25	7	48	18	14	
		LOF	13	26	8	37	16	15	
BMI	Átlag	EOF	-	28.4	23.45	23.4	23.5	22.58	
		LOF	-	29	21.9	23.6	23.4	22.96	

	Szórás	EOF	-	2.1	-	-	-	3.51
		LOF	-	2.3	-	-	-	3.75
	Tartomány	EOF	-	-	-	21,7-25,7	21,6-25,6	-
		LOF	-	-	-	24,5-25,7	21,6-25,8	-
	>25	EOF	21	-	-	-	-	-
		LOF	19	-	-	-	-	-
	<=25	EOF	7	-	-	-	-	-
		LOF	7	-	-	-	-	-

Műtét-típus

A 3. táblázat a felső gasztrointesztinális daganatok miatt történt műtéti típust mutatják a reszekció és a rekonstrukció típusa szerint.

3. táblázat: Műtét-típus

Első szerző			<i>Hur</i>	<i>Mahmoodzadeh</i>	<i>Shimizu</i>	<i>Sun</i>	<i>Sun</i>	<i>Wang</i>
Megjelenés éve			2011	2014	2018	2017	2018	2019
Reszekció	Totál gasztrektómia	EOF	6	19	32	-	-	4
		LOF	5	20	30	-	-	5
	Szubotális gasztrektómia	EOF	22	2	-	-	-	47
		LOF	21	2	-	-	-	44
	Özofagektómia	EOF	-	18	-	140	46	-

		LOF	-	17	-	140	40	-
Rekonst- rukció	Roux-en-Y	EOF	6	19	32	-	-	-
		LOF	5	20	30	-	-	-
	Bilroth I	EOF	3	Bilroth I/II = 2	-	-	-	-
		LOF	4	Bilroth I/II = 2	-	-	-	-
	Bilroth II	EOF	19	-	-	-	-	-
		LOF	17	-	-	-	-	-
	Csőgyomor	EOF	-	18	-	140	n/a	-
		LOF	-	17	-	140	n/a	-
	Colon interpozíció	EOF	-	15	-	-	n/a	-
		LOF	-	16	-	-	n/a	-
	Özofagojejunos ztómia	EOF	-	-	-	-	-	4
		LOF	-	-	-	-	-	5
	Gasztrojejunos ztómia	EOF	-	-	-	-	-	36
		LOF	-	-	-	-	-	32
	Gasztroduoden osztómia	EOF	-	-	-	-	-	14
		LOF	-	-	-	-	-	12

Klinikai stádiumbeosztás

Minden vizsgálatban, amelyben adatot közöltek ezzel kapcsolatban, látható, hogy főként II-III A stádiumú daganatok esetén történt operáció. (4. táblázat.) A Mahmoodzadeh nevéhez fűződő vizsgálatban ennél magasabb stádiumbeosztású tumorok esetén végzett operáción átesett pácienseket is beválogattak.

4. táblázat: Klinikai stádiumbeosztás

Első szerző		<i>Hur</i>	<i>Mahmoodzadeh</i>	<i>Shimizu</i>	<i>Sun</i>	<i>Sun</i>	<i>Wang</i>
Megjelenés éve		2011	2014	2018	2017	2018	2019
0	EOF	-	-	-	10	4	-
	LOF	-	-	-	10	3	-
I	EOF	-	-	-	22	8	19
	LOF	-	-	-	28	8	12
IA	EOF	-	-	14	-	-	-
	LOF	-	-	13	-	-	-
IB	EOF	-	5	6	-	-	-
	LOF	-	6	6	-	-	-
II	EOF	-	11	-	66	24	10
	LOF	-	9	-	60	21	15
IIA	EOF	-	9	3	-	-	-
	LOF	-	10	8	-	-	-
IIB	EOF	-	-	3	-	-	-

	LOF	-	-	1	-	-	-
III	EOF	-	7	-	42	10	22
	LOF	-	8	-	42	8	22
IIIA	EOF	-	18	6	-	-	-
	LOF	-	19	0	-	-	-
IIIB	EOF	-	2	0	-	-	-
	LOF	-	3	2	-	-	-
IV	EOF	-	2	-	-	-	0
	LOF	-	2	-	-	-	0

Vizsgálatok leíró analízise

HUR

Hur és munkatársai randomizált klinikai vizsgálatot végeztek annak megállapítására, hogy a gyomorrák kuratív műtétje után, a korai szájon át történő táplálás (early oral feeding, EOF) tolerálható-e, ill. azt is kutatták, hogy az EOF képes-e pozitívan befolyásolni a posztoperatív rehabilitáció folyamatát.

2008 júliusa és 2009 februárja között 58, gyomor adenokarcinóma miatti totális és szubtotális gasztrektómián átesett beteget vontak be a vizsgálatba, előre meghatározott kritériumok szerint.³¹ A korai táplálásban részesülő betegek a második posztoperatív napon folyadék fogyasztását kezdték meg, majd a harmadik naptól a hazabocsátás napjáig a táplálás lépcsőzetes felépítése zajlott. A kontrollcsoportba tartozó betegek a negyedik műtét utáni napon kaptak először orálisan folyadékot. A vizsgálat elsődleges végpontja a posztoperatív kórházi kezelés időtartama volt.

Eredményeikben a korai szájon keresztüli táplálási csoportban szignifikánsan csökkent a kórházi kezelés időtartama ($p = 0,044$) és a bélműködés megindulásáig eltelt idő ($p = 0,036$) a kontrollcsoport adataihoz képest. A morbiditási mutatók előfordulásának aránya, a kórházi kezelés költségei, a posztoperatív tünetek és a fájdalomskálák tekintetében nem találtak szignifikáns különbséget.

A másik hangsúllyal bíró kimenetel ebben a vizsgálatban az EORTC QOL életminőségre fókuszáló kérdőív volt. Az életminőségi pontszámok szignifikánsan jobbak voltak a korai táplálási csoportban, a fáradtság ($p = 0,007$) és a hányinger és hányás ($p = 0,048$) végpontok esetén.

A munkacsoport azt a következtetést vonta le, hogy a gyomorrákműtét után a korai szájon át történő táplálás megvalósítható és biztonságos, és rövidebb kórházi kezelést és az életminőség javulását eredményezheti a korai posztoperatív időszakban.

Mahmoodzadeh

A második elemzett tanulmány Mahmoodzadeh és munkatársai által végzett randomizált klinikai vizsgálat volt, mely Iránban készült, 109 páciens bevonásával.³² Céljuk a korai orális táplálás (EOF) és a késői orális táplálás (LOF) klinikai kimenetelének összehasonlítása volt felső tápcsatornai daganatok műtétje után.

A vizsgálatba beválogatott 109, két teheráni kórházban nyelőcső- vagy gyomordaganat miatt műtéti reszekción átesett, beteget 2 csoportba sorolták, korai- és késői orális táplálás alkalmazása alapján.

Az EOF-csoportba tartozó betegeknél a nazogasztrikus szondát (NGT) a műtét után eltávolították, és a műtét utáni első napon megkezdték a szájon át történő táplálást, amely 100 ml teát jelentett 20 g cukorral kiegészítve, amelyet fokozatosan növeltek 250 ml-es mennyiségig. Ha a kezdeti szájon át történő táplálást a beteg jól tolerálta, ami azt jelentette, hogy nem számoltak be hányingerről és hányásról, valamint bélhangok voltak jelen, akkor elkezdtek a pépes diéta bevezetését. A LOF-csoportba tartozó betegeket nil per os (NPO) diétán tartották, átlagosan 6 napig és szükség esetén nazogasztrikus szondát helyeztek be a gyomor-bél traktus dekompressziójára, amíg a bélhangok visszatértek.

A klinikai eredmények szignifikánsan jobbak voltak az EOF-csoportnál, akiknél korán kezdték meg a szájon át történő táplálást ($p=0,05$). A flatulencia, a passzázs zavar és az ismételt hányinger és hányás (14,8 vs. 30,9 %), valamint az ismételt kórházi kezelés (1,8 vs. 7,3 %) gyakrabban előforduló morbiditási mutatók voltak a LOF csoportban, mint az EOF csoportban ($p=0,0001$). Ezen túlmenően az első gázok megjelenéséig eltelt idő, az NGT eltávolíthatóságának posztoperatív napjáig eltelt idő, a parenterális folyadékpótlás napi 1000 ml alá csökkenthetősége, a pépes diéta megkezdésének időpontja és a műtétet követő kórházi elbocsátás napja, mind szignifikánsan korábban következett be az EOF csoportban, mint a LOF csoportban ($p=0,0001$).

Az iráni munkacsoport tehát szintén arra a következtetésre jutott, hogy a nyelőcső- és gyomordaganatok műtéti eltávolítása utáni a korai szájon át történő táplálás (EOF) biztonságosan alkalmazható, és korábbi kórházi emisszióhoz, valamint a fiziológiás GI-funkciók korábbi visszatéréshez vezet a késői orális táplálási csoporttal szemben.

Shimizu

A metaanalízis során vizsgált harmadik, Japánban készült multicentrikus, randomizált, kontrollált vizsgálat a gyomoreltávolítást követő korai orális táplálás biztonságosságát, valamint a posztoperatív kórházi tartózkodás hosszára gyakorolt hatását értékelte, mely Shimizu és munkacsoportja nevéhez fűződik.³³

A vizsgálat alanyai olyan betegek voltak, akiken 2014 januárja és 2015 decembere között gyomorrák miatt disztális gasztrektómián (DG) vagy teljes gasztrektómián (TG) estek át. A betegeket véletlenszerűen sorolták be korai orális táplálási (intervenciós) vagy hagyományos posztoperatív kezelési (kontroll) csoportokba. Mindkét csoportban elemezték a posztoperatív kórházi tartózkodás hosszát és a posztoperatív szövődmények incidenciáját. Az elsődleges végpont a posztoperatív kórházi tartózkodás hossza volt.

A kontrollcsoportban a posztoperatív orális táplálás kezdőnapjának mediánja műtét utáni 3. nap volt (POD 3) a disztális gasztrektómián átesett betegeknél és POD 4 a TG betegeknél. Ezzel szemben az EOF csoport esetén mind a DG, mind a TG intervenciós csoportban az orális táplálás kezdete a posztoperatív első nap volt (POD 1).

Egy, a kereskedelmi forgalomban kapható élelmiszert használták standardizált étrendként a korai orális tápláláshoz. Shimizu et al. korábban megállapította az iEAT® biztonságosságát posztoperatív diétaként a gastrectomián átesett betegek kis populációjában.³⁴

A vizsgálatban nem találtak szignifikáns különbséget a posztoperatív tartózkodás hosszában a DG-n átesett betegek intervenciós és kontrollcsoportjai között. Ezzel szemben a posztoperatív tartózkodás időtartama szignifikánsan rövidebb volt a TG intervenciós csoportban, bár a TG csoport nem érte el a kitűzött célminta-nagyságot.

Hai-Bo Sun (2018)

Két általunk vizsgált tanulmány két egymást követő évben jelent meg és ugyanannak a szerzőnek a nevéhez fűződik.

Hai-Bo Sun és munkacsoportja első publikációjukban³⁵ az EOF biztonságosságának és előnyeinek vizsgálatát végezték McKeown minimálisan invazív nyelőcső-eltávolítás (MIE)-n átesett betegek között egy prospektív, randomizált, kontrollált vizsgálatban azzal a hipotézissel, hogy az EOF nem rosszabb a standard ellátásnál (szájon át nil per os táplálás a műtét után 7 napig) a posztoperatív szív-, légzőszervi és gasztrointesztinális komplikációk tekintetében.

Mindkét csoportot hasonlóan kezelték a perioperatív időszakban, 140 beteg beválogatásával.

Az EOF csoportba beválogatott betegek, az első posztoperatív nap reggelén ihattak kevés híg folyadékot, miközben megfigyelték, hogy fellépnek-e aspirációs tünetek, beleértve a köhögést, félrenyelést. A POD 1-nél folyékony ételeket, például tejet, zabkását és gyümölcslevet adtak a pácienseknek. A POD 2-ben megengedett volt a folyékony élelmiszerek és a lágy szilárd élelmiszerek, például tészta, rizs, tojás fogyasztása.

Parenterális táplálás is történt, amely zsíremulziót, aminosavakat és glükózt tartalmazott, így összesen 1000-1500, 800-1000 és 500-800 kilokalóriát (kcal) biztosítanak a POD 1, POD 2 és POD 3-on. A posztoperatív 4. napon a parenterális táplálást leállították, kivéve, ha a beteg szövődmények miatt nem tudott orálisan táplálkozni.

A késői orális táplálás (LOF) csoportban a POD 1-en intervenciós radiológiai módszerek alkalmazásával nazogasztrikus és nazoenterális tápszondákat helyeztek le. A betegeket tápszondán keresztül táplálták a műtét után. A LOF csoportban POD 1-től POD 3-ig

parenterális táplálást is alkalmaztak. A POD 7-en a nazogasztrikus szondát eltávolították, és a dietetikusok útmutatása szerint a betegek ugyanazt az ételt kapták, mint az EOF csoportban.

A két csoport egyikében sem fordult elő haláleset a kórházban vagy a nyelőcső-eltávolítás után 30 napon belül. A CRG (szív-légzőrendszer és gasztrointesztinális) szövődmények tekintetében EOF csoport eredményei ekvivalensek voltak a hagyományos ellátásával (LOF) (30,0% az EOF-csoportban, 32,9% a LOF-csoportban, 2,9% különbség; 95% CI 13,8% és 8,0%). Nem figyeltek meg jelentős különbséget az egyéb szövődmények arányában

Az anasztomózis szivárgás aránya 3,6% volt az EOF csoportban (5/140), illetve 4,3% a LOF csoportban (6/140) volt, ami 0,7%-os különbséget jelent (95% CI 3,8% és 2,4% között). A leggyakoribb szövődmény a tüdőgyulladás volt, amely az EOF-betegek 10,7%-ánál (15/140) és a LOF-betegek 12,1%-ánál (17/140) fordult elő, ami 1,4%-os (95%-os CI 15,6-7,0%-os) eltérést jelent.

Látható a számadatok elemzése alapján, hogy a korai per orális táplálás biztonsággal alkalmazható, és az egyéb kimenetelként vizsgált morbiditási faktorok előfordulási aránya is alacsonyabb volt az EOF csoportban.

Hai-Bo Sun (2019)

A második Hai-Bo Sun által lefolytatott tanulmány célja az volt, hogy megvizsgálja a korai orális táplálás (EOF) hatását a gyulladáscitokin-szintekre McKeown minimálisan invazív nyelőcső-eltávolítás (MIE) után.³⁶ Ez a vizsgálat egy randomizált, kontrollált vizsgálaton (NCT01998230) alapult.

Azokat a nyelőcsőrákos betegeket, akik McKeown MIE-n estek át, 2 csoportra osztották: az egyikben az első posztoperatív napon (POD1) kezdték meg az orális táplálást (EOF-csoport), egy második csoportban pedig a műtét után 7 napig nem kaptak szájon át táplálékot (késői orális táplálás, LOF csoport). A vizsgált gyulladáscitokinek közé tartozott az interleukin [IL]-6, IL-8, tumor nekrozis faktor-a [TNF-a]) és a monocita kemotaktikus protein-1. Elemzésére összesen 86 beteget (az EOF csoportból 46, a LOF csoportból 40 beteget) választottak ki.

Az éhgyomri vérmintákat reggel, 1 nappal a műtét előtt és az 1., 3. és 5. posztoperatív napon vették le a betegektől. A vérmintákat 1300 G-vel 10 percig centrifugálták, hogy eltávolítsák a sejteket és a törmeléket. Ezután szérummintákat gyűjtöttek, és -80 C-on lefagyasztották a

citokinszint méréséig. A citokinszinteket ELISA (Elabsience Biotechnology Co, Ltd, Wuhan, Kína) készlettel mérték.

Az ismételt mérés azt mutatta, hogy mind a négy citokin (IL-6, p 1/4 0,003; IL-8, p 1/4 0,030; TNF-a, p 1/4 0,010; MCP-1, p 1/4 0,003) statisztikailag szignifikánsan magasabb szinten volt kimutatható a LOF-csoportban, mint az EOF-csoportban négy különböző időpont-összehasonlítás alapján. A 3. és 5. posztoperatív napokon az IL-6, IL-8 és TNF-a szintek szignifikánsan magasabbak voltak a LOF csoportban, mint a másik csoportban.

Többszörös lineáris regressziós analízis kimutatta, hogy a POD 3-on a LOF mind a négy citokin magasabb szintjéhez társuló független faktor (mind $p < 0,05$).

A POD 5. napon a LOF független faktor volt, amely az IL-6 (p 1/4 0,008), az IL-8 (p < 0,001) és a TNF-a (p < 0,001) magasabb szintjéhez kapcsolódott; a neoadjuváns terápia független faktor volt, amely a TNF-a (p 1/4 0,031) és az MCP-1 (p 1/4 0,036) magasabb szintjéhez kapcsolódott; a posztoperatív szövődmények pedig mind a négy citokin magasabb szintjéhez társuló független tényezők voltak (mind $p < 0,05$).

Az itt elemzett tanulmány azt mutatja, hogy a gyulladással citokinszintek szignifikánsan megemelkedtek röviddel a MIE után, és fokozatosan visszaálltak a preoperatív szintre a POD 5.napon. A vizsgálat továbbá azt mutatja, hogy a McKeown MIE után alkalmazott EOF protokoll csökkentheti a gyulladással citokin (IL) -6, IL-8, TNF-a és MCP-1) szinteket a 3. és 5. POD-n, összehasonlítva a hagyományos táplálási módszer alkalmazásával.

Wang

A hatodik, prospektív randomizált vizsgálat szintén Kínában történt, 100 páciens bevonásával, Wang és munkacsoportja által.³⁷

Laparoszkópos radikális gasztrektómián (TLRG) átesett betegek egy csoportja (51 fő) EOF táplálásban részesült, míg a páciensek másik része (49 fő) késleltetett orális táplálásban részesültek (Delayed Oral Feeding, DOF csoport). Az elemzett végpontok az anasztomózis szivárgás, a bélműködés megindulásának ideje, a posztoperatív szövődmények és költségek voltak.

A posztoperatív kórházi tartózkodás ideje az EOF csoportban szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a DOF csoportban (5,18±1,47 nap vs 6,18±2,46 nap, P=0,016). Ezenkívül az első flatus

(10,3 óra) és a székletürítés (12,7 óra) idejének csökkenése volt megfigyelhető az EOF-csoportban a DOF-csoporthoz képest, de ez az eredmény nem volt statisztikailag szignifikáns. Eközben a posztoperatív szövődmények tekintetében nem volt szignifikáns különbség a két csoport között.

Szigorúan követték az ERAS irányelveit mindkét csoportban. A perioperatív kezelések részeként minden résztvevő részesült preoperatív oktatásban, preemptív és multimodális fájdalomcsillapításban.

Az EOF csoportban résztvevő betegek a műtét utáni első napon folyékony táplálékot fogyaszthattak, mely 50-500 ml sóoldatban feloldott glükóz volt. Átlagosan az első napon 200ml, a másodikon 500ml, a harmadik napon pedig 700ml táplálékot fogyasztottak el.

A második posztoperatív naptól kezdve levest és pépes ételeket is bevezettek a táplálási protokollba. A késői szájon keresztüli táplálási csoportban a műtét után 7 napig per os semmit sem fogyasztottak a betegek.

100 beteg között a TLRG után 30 napon belül egyik csoportban sem fordult elő anasztomózis szivárgás. A posztoperatív bélműködés megindulásának idejét tekintve, az EOF csoportban korábban következett be, de nem volt szignifikáns különbség ($p=0,18$ az első flátusz idejében és $0,12$ az első székletürítés idejében). Ehhez hasonlóan a műtéttel kapcsolatos adatok (műtéti idő és vérvesztés) és a kórházi kezelés költsége nem különbözött szignifikánsan a két csoport között. Az EOF csoport azonban a posztoperatív kórházi tartózkodás hosszában felülmúlta a DOF-et ($p=0,016$).

Nem volt szignifikáns különbség a posztoperatív szövődmények között a két csoport között, mint például a hasi vérzés és a tüdőszövődmények.

Összegzés

Mint látható, a vizsgálatok mindegyikében arra a következtetésre jutottak a munkacsoport, hogy a korai per os táplálás felső gasztrointesztinális műtétek után is biztonságosan alkalmazható és nem növeli az anasztomózis-elégtelenség kockázatát, ugyanakkor előnyös a késői táplálással szemben számos kimenetelt tekintve.

Statisztikai analízis

Statisztikai elemzéseink, statisztikus szakember segítségével, az R (R Core Team, R Foundation, Bécs, Ausztria) szoftverrel készültek.³⁸ Számításokhoz és ábrázolásokhoz a meta³⁹ és dmetar⁴⁰ nyílt forráskódú programokat használtuk.

A dichotóm kimeneteleknél az esélyhányadost (OR) 95%-os konfidencia-intervallummal (CI) alkalmaztuk; az OR kiszámításához minden egyes vizsgálatból kivontuk az egyes csoportokba tartozó betegek teljes számát.

A kiválasztott vizsgálatok nyers adatait véletlenszerű hatásmodell segítségével, Mantel-Haenszel módszerrel gyűjtöttük össze. Az összevont eredményekhez pontos Mantel-Haenszel módszert (kontinuitás korrekció nélkül) használtunk.⁴¹

Folyamatos kimenetek esetén az átlagos eltéréseket (MD) 95%-os CI-vel számítottuk ki. Az átlagkülönbség kiszámításához kivont értékek a mintanagyság (N), az átlag és a szórás (SD) voltak minden csoportban. Ha az átlagot és az SD-t nem közölték az adott publikációban, a mediánt, valamint a felső és alsó kvartilist, a minimum és maximum értékeket elemeztük. Ha az átlagérték nem állt rendelkezésre, a minta méretéből, mediánjából és tartományából becsültük meg Luo és munkatársai által javasolt módszerrel.⁴² Hasonlóképpen, ha a szórást nem közölték, azt a minta méretéből, mediánjából és tartományából becsülték meg Wan és munkatársai módszerével. Ha az adott eredmény vizsgálati száma öt felett volt, a Hartung-Knapp korrekciót alkalmaztuk.

A τ^2 becsléséhez a Paule-Mandel módszert, valamint a Q-profil módszert használtuk a τ^2 konfidenciaintervallumának kiszámításához.⁴³

A vizsgálatok közötti statisztikai heterogenitást a Cochran Q teszt és az I² értékek segítségével értékeltük.⁴⁴

Az eredmények grafikus összefoglalására ún. fasor-ábrát (forest plot) használtunk, melyben minden vizsgálat akkora hangsúlyt, azaz területet kap, mint amellyel az elemzésben részt vett. A drapériás ábrázolásban minden egyes vizsgálatra, valamint az átlagos hatásra egy konfidenciagörbe kerül. Az x tengely az effektus méretét, az y tengely pedig a feltételezett p értéket mutatja. A drapéria diagramok a függönyfüggvénnyel hozhatók létre.⁴⁵

Adott esetben közöltük az eredmények előrejelzési intervallumait (azaz a jövőbeli vizsgálatok várható hatásainak tartományát), követve IntHout et al. módszerét.⁴⁶

A publikációs torzítás kiértékeléséhez a hatás méretének logaritmusának tölcserdiagramját és az egyes vizsgálatok standard hibájával való összehasonlítását használtuk. A publikációs torzítást Egger-tesztel értékeltük a Harbord-módszerrel a tesztstatisztika kiszámításához.

Minőségértékelés

A cikkek minőségének becsléséhez két független vizsgáló a Cochrane által készített Risk of Bias Assessment Tool⁴⁷ 2-es verzióját használta, és a GRADE⁴⁸ megközelítést alkalmazta a bizonyítékok bizonyosságának értékelésére. Az 5. táblázat mutatja az eredményt.

5. táblázat: Risk of Bias eredmény

Kimenetel	Betegszám (Résztevő tanulmányok száma)	GRADE	Relatív hatás (95% CI)	Elfogultsági kockázat	Pontatlanság
Első szél és bélgáz	604 (5)	Közepes	-1.16	-	↓
Első széklet	442 (3)	Közepes	-0.91	-	↓
Kórházi tartózkodás hossza	605 (5)	Közepes	-1.92	-	↓
Rehospitalizáció	603 (5)	Közepes	0.57	-	↓
Anasztomózis szivárgás	539 (4)	Közepes	0.98	-	↓
Tüdőgyulladás	549 (4)	Közepes	0.95	-	↓
Sebfertőzés	520 (4)	Közepes	1.59	-	↓
Vérzés	508 (4)	Közepes	0.7	-	↓
Ascites	420 (3)	Közepes	0.56	-	↓

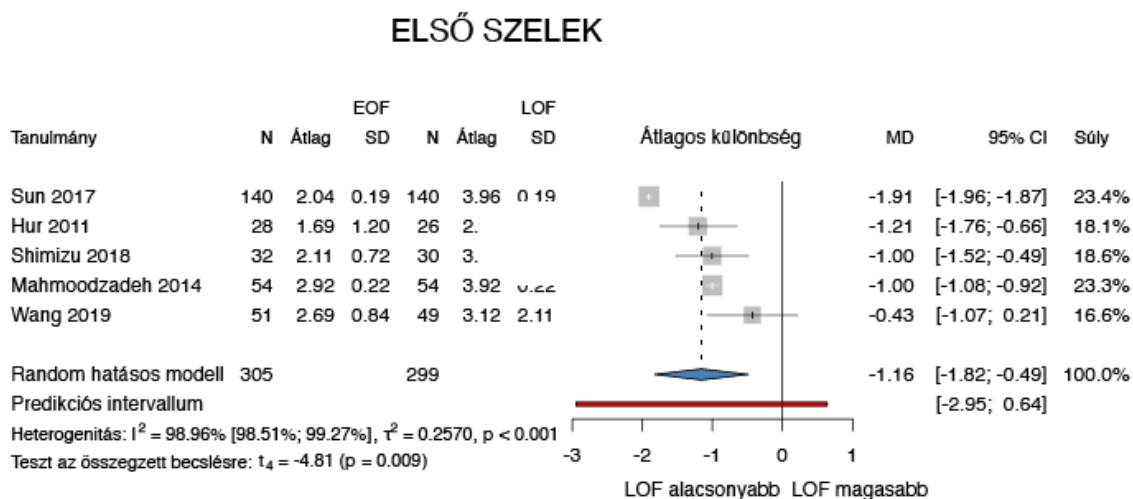
Eredmények

6 releváns RCT-t vizsgáltunk teljes szöveggel, amelyekben összesen 703 beteg vett részt. (3147 kezdeti cikkbázissal indulva az Embase, Cochrane és PubMed adatbázisokból, majd a sokszorosítás, a cím és az absztrakt-szűrés után maradt 77 cikkbázisból a teljes szöveges szűrés során 71 cikket kizártunk, melyek nem RCT-k voltak vagy melyekben nem felső gasztrointesztinális daganat miatt operált páciensek kerültek bevonásra, lásd 2. ábra: [Szelekció folyamata](#)).

Bélműködés megindulása

A bélműködés megindulásának elemzése során 5 vizsgálatból származó összesen 604 beteg adatait vizsgáltuk.

Megállapítottuk, hogy az első gázok korábban jelentek az EOF csoportban (MD: -1,16; $p=0,009$; 95% CI: [-1,82; -0,49]). A vizsgálatok közötti eltérés szignifikáns volt ($I^2=99\%$; $p < 0,001$). (ld.3. ábra)



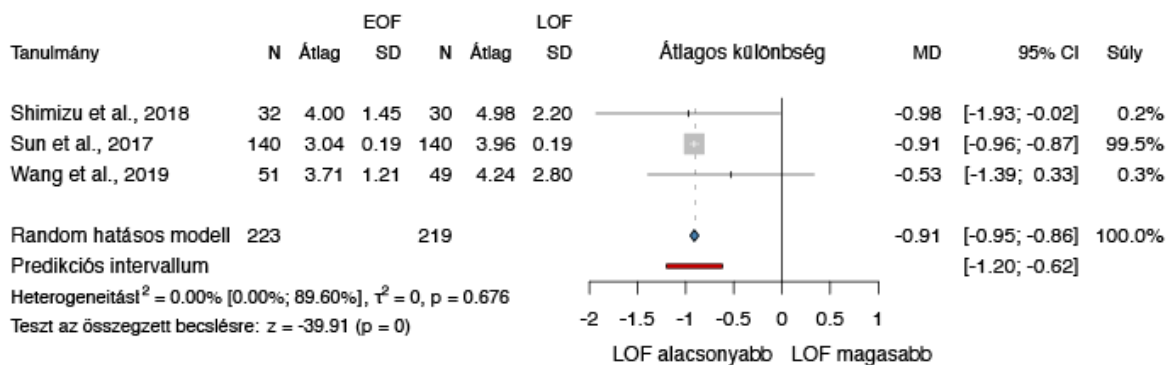
3. ábra: Első szelek

Első székletürítés

Összesen 3 vizsgálatot tudunk bevonni az első székletürítés elemzésére 442 betegre kiterjedően.

Azt találtuk, hogy az első székletürítés szignifikánsan korábban jelentkezett az EOF csoportban (MD: -0,91; $p < 0,001$; 95% CI: [-0,95; -0,86]). A vizsgálatok közötti heterogenitás nem volt szignifikáns ($I^2 = 0\%$; $p = 0,676$) (4. ábra).

ELSŐ SZÉKELES



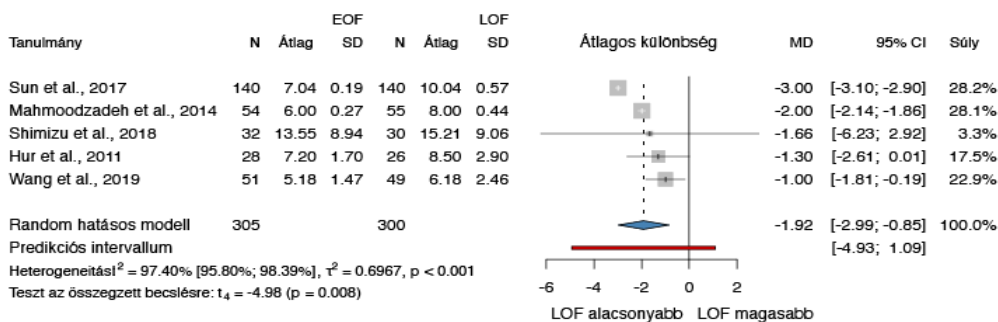
4. ábra: Első székürítés

A kórházi tartózkodás hossza

Összesen 5 vizsgálatot vontunk be 605 betegre kiterjedő elemzéssel.

Megállapítottuk, hogy átlagosan az EOF csoportban szignifikánsan rövidebb a kórházi tartózkodási idő (MD: -1,92; $p = 0,008$; 95% CI: [-2,99; -0,85]). A vizsgálatok közötti heterogenitás szignifikáns volt ($I^2 = 97\%$; $p < 0,001$). (5. ábra)

KÓRHÁZI TARTÓZKODÁS IDEJE

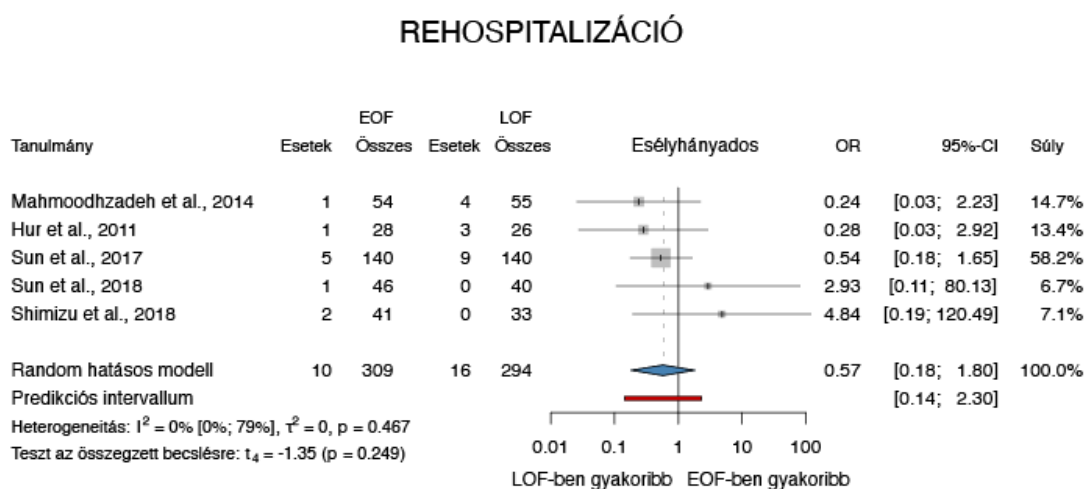


5. ábra: Kórházi tartózkodás ideje

Rehospitalizáció

Összesen 5 vizsgálatban szereplő 603 betegre terjesztettük ki az elemzést.

Azt találtuk, hogy nincs statisztikailag szignifikáns különbség a két csoport között (OR=0,57; p=0,25; 95% CI: [0,18; 1,80]). A vizsgálatok közötti heterogenitás nem volt szignifikáns (I²=0%; p=0,47). (6.ábra)



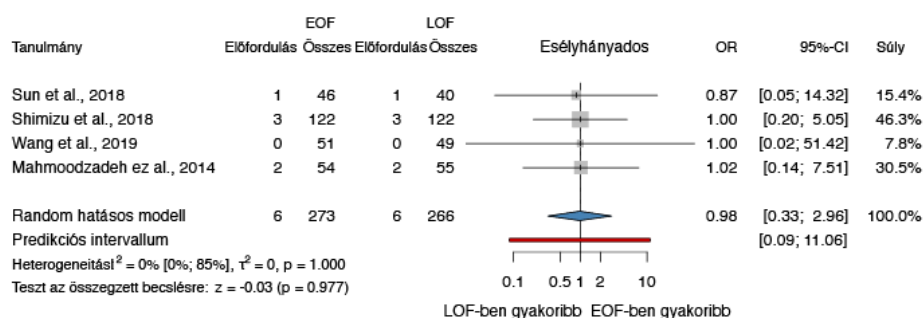
6. ábra: Rehospitalizáció

Anasztomózis-elégtelenség

Összesen 4 vizsgálatot választottunk be az 539 betegre kiterjedő elemzésre.

Azt találtuk, hogy nincs statisztikailag szignifikáns különbség a két csoport között (OR=0,98; p=0,98; 95% CI: [0,33; 2,96]). A vizsgálatok közötti heterogenitás nem volt szignifikáns (I²=0%; p=0,01). (7.ábra)

ANASZTOMÓZIS ELÉGTELENSÉG



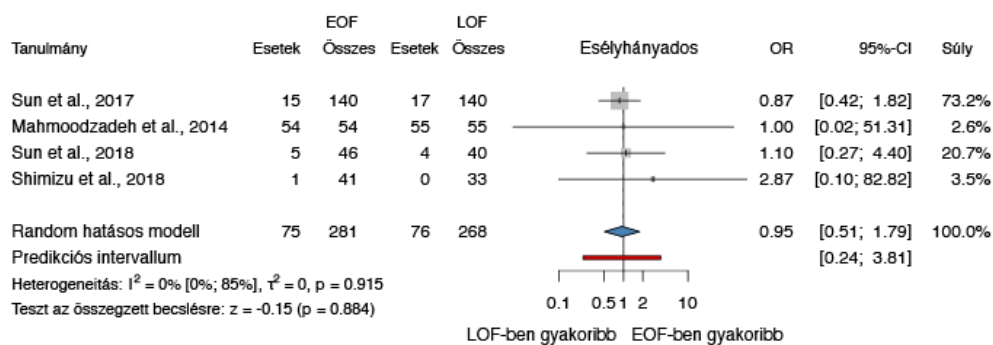
7. ábra: Anastomózis-elégtelenség

Tüdőgyulladás

Összesen 4 vizsgálatot választottunk be az 549 betegre kiterjedő elemzéshez.

Azt találtuk, hogy nincs statisztikailag szignifikáns különbség a két csoport között (OR=0,95; $p=0,88$; 95% CI: [0,51; 1,79]). A vizsgálatok közötti heterogenitás nem volt szignifikáns ($I^2=0\%$; $p=0,92$). (8.ábra)

TÜDŐGYULLADÁS



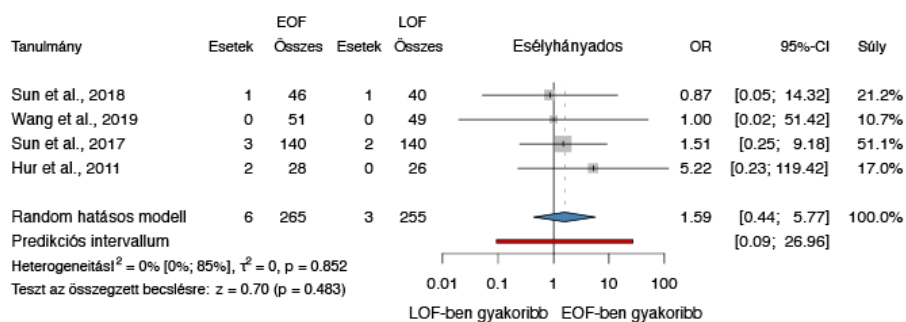
8. ábra: Tüdőgyulladás

Sebfertőzés

Összesen 4 vizsgálatot választottunk be az 520 betegre kiterjedő elemzéshez.

Azt találtuk, hogy nincs statisztikailag szignifikáns különbség a két csoport között (OR=1,59; p=0,48; 95% CI: [0,44; 5,77]). A vizsgálatok közötti heterogenitás nem volt szignifikáns (I²=0%; p=0,85). (9.ábra)

SEBFERTŐZÉS



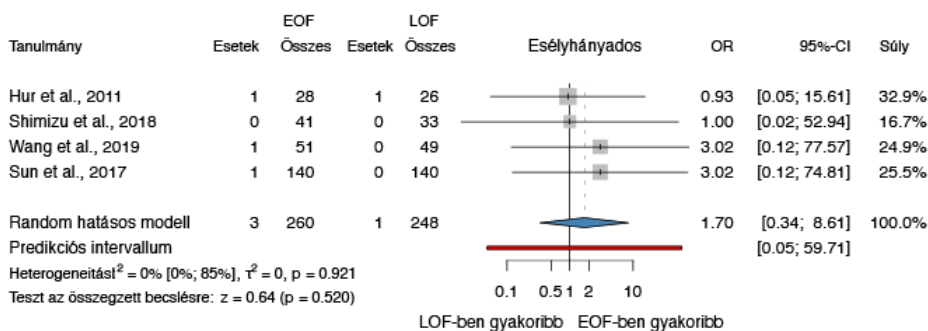
9. ábra: Sebfertőzés

Vérzés

Összesen 4 vizsgálatot választottunk be az 508 betegre kiterjedő elemzésre.

Azt találtuk, hogy nincs statisztikailag szignifikáns különbség a két csoport között (OR=1,70; p=0,52; 95% CI: [0,34; 8,61]). A vizsgálatok közötti heterogenitás nem volt szignifikáns (I²=0%; p=0,92). (10.ábra)

VÉRZÉS

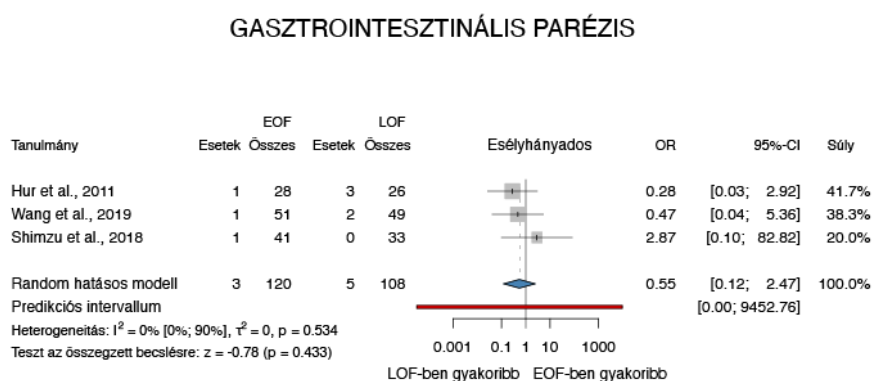


10. ábra: Vérzés

Gasztrointesztinális parézis

Összesen 3 vizsgálatot választottunk be a 228 betegre kiterjedő elemzésekre.

Azt találtuk, hogy nincs statisztikailag szignifikáns különbség a két csoport között (OR=0,55; p=0,43; 95% CI: [0,12; 2,47]). A vizsgálatok közötti heterogenitás nem volt szignifikáns (I²=0%; p=0,53). (11.ábra)



11. ábra: Gasztrointesztinális parézis

Diszkusszió

A felső gasztrointesztinális daganatok miatt végzett műtétek esetében a mortalitás és morbiditás nagyon magas, különösen, ha az anasztomózis-képzést nyelőcsővel végezzük.

A korábban leírtak szerint az anasztomózis-elégtelenség az egyik szövődmény, amely életveszélyes fertőzéssel és halálozással járhat, ezért az egyik legsúlyosabb kimenetel. Az elmúlt években folytatott tanulmányok arra a következtetésre jutottak, hogy az ERAS protokoll, amely magában foglalja a műtét utáni korai orális táplálást (EOF) a multimodális gondozási protokoll részeként, jótékony hatással van a betegek műtéti eredményeire.

Hipotézisünk szerint az ERAS protokoll keretei között történő korai szájon keresztül megkezdett táplálás (early oral feeding, EOF) valóban biztonságosan alkalmazható felső tápcsatornai műtétek után, és nem növeli az anasztomózis-elégtelenség kockázatát, ugyanakkor számos előnnyel szolgál a betegek számára.

Ennek bizonyítására a PRISMA protokoll alapján metaanalízist készítettünk, melybe 6 vizsgálatot vontunk be összesen 703 beteg részvételével. Ezekben a vizsgálatokban nyelőcső-

és gyomorrák műtétek után korai (EOF) és késői (LOF), szájon át történő táplálási módszert alkalmaztak, majd a 2 csoport eredményeit összehasonlították.

Az EOF csoportban a műtétet követő napon már folyadékfogyasztást engedélyeztek szájon át, majd fokozatosan növelve a mennyiséget épült fel a táplálás. A kontroll csoportban a műtét után 5-7 napig a betegek szájon át nem fogyaszthattak ételt, azt enterálisan vagy parenterálisan biztosították.

Vizsgálatunk alapján nem mutatható ki szignifikáns különbség az EOF és LOF csoportok között az anasztomózis-elégtelenség előfordulását tekintve egyik vizsgálatban sem. (OR=0,95; p=0,88).

Vagyis elmondható, hogy a korai orális táplálás nem növeli az anasztomózis-elégtelenség kockázatát. A mi metaanalízisünkhöz hasonlóan, a Liu és mtsai által 2014-ben megjelent metaanalízis⁴⁹ szintén nem talált szignifikáns különbséget a két fő csoport között ezt a kimenetelt vizsgálva. A 454 gyomordaganat miatt műtéten átesett páciens bevonásával készült tanulmányuk alapján nem volt szignifikáns különbség a korai és késői orális táplálási csoportot tekintve az anasztomózis-elégtelenség előfordulásában. (RR=0.31; 95%CI, p=0.47).

Külön vizsgáltuk egyéb morbiditási faktorok előfordulását.

A tüdőgyulladás (OR=0,95; p=0,88; 95%), a sebfertőzés incidenciája (p=0,48) nem mutat összefüggést a táplálási módszerrel, hiszen ezekben a kimeneteli eredményekben nem találtunk szignifikáns eltérést a két csoport eredményei között..

Hasonló eredményeket kaptunk a vérzésemű problémák (p=0,52), a gasztrointesztinális parézis (p=0,43) előfordulásának vizsgálata során. Elmondható, hogy a korai szájon keresztüli táplálás alkalmazása nem növeli ezen komplikációk incidenciáját összehasonlítva a késői táplálási módszer alkalmazásával.

Kiemelendő eredményre jutottunk 3 kimeneteli faktort vizsgálva: az első szelek megindulásának ideje, az első széklet megjelenésének időpontja és a kórházi tartózkodási idő. Ezek tekintetében szignifikáns javulás érhető el a korai szájon keresztüli táplálást (EOF) alkalmazva.

Így metaanalízisünk által bizonyítást nyert, hogy a hipotézisünk helyesnek bizonyult arra vonatkozólag, hogy a korai posztoperatív szakban megkezdett szájon keresztüli táplálás felső gasztrointesztinális traktus műtétei után sem jelent kockázatot, és biztonságosan alkalmazható.

Elmondható, hogy az ERAS protokoll és a korai orális táplálás (EOF) nem csupán biztonságosan alkalmazható, de ugyanakkor előnyösebb a páciensek számára, hiszen vagy objektív, mérhető paraméter-javulást eredményez bizonyos kimenetek (szelek megindulása, első székletürítés ideje, kórházi tartózkodási idő) tekintetében, vagy nincs szignifikáns különbség a LOF alkalmazásával szemben.

2. Propensity score-matching vizsgálat

Célkitűzés, hipotézis

A meatanalízis eredményei alapján azt tűztük ki célunknak, hogy saját beteganyagunkon is igazoljuk a korai per oralis táplálás (EOF) biztonságosságát nyelőcső- és gyomorreszekción átesett betegek esetén.

Hipotézisünk bizonyítására a Pécsi Tudományegyetem Sebészeti Klinikáján 2020.02.01 és 2022.07.31. között felső gasztrointesztinális traktus malignus megbetegedése miatt műtéten átesett betegeket vizsgáltunk. Kiemelendő, hogy néhány, a tanulmányunkban szereplő beteg korábban már átesett felső GI műtéten, ezért a jelenlegi eredmények tartalmazzák a re-reszekció utáni adatokat is.

Noha az adatokat folyamatosan rögzítettük, ezeket retrospektív módon gyűjtöttük össze, majd a módszer megfelelő voltát bizonyítandó a korai per oralis táplálásban részesült betegek adatait egy propensity score-matching (PSM) tanulmány során, a klasszikus módon kezelt betegek adataival hasonlítottuk össze.

A megfigyelési adatok statisztikai elemzésében a PSM egy olyan statisztikai egyeztetési technika, amely megkísérli megbecsülni a kezelés, vagy más beavatkozás hatását a kezelést előrejelző kovariánsok figyelembevételével. A PSM alkalmazásával redukálható a zavaró változók miatti torzítás, amelyek a kezelés hatásának becslésében lépnek fel.⁵⁰

Ezt a módszert választottuk, mivel pontosabb vizsgálat a retrospektív tanulmányokhoz képest, ugyanakkor lehetővé teszi bizonyos kezelések hatékonyságának értékelését és javítja a beavatkozás és a kontrollcsoport eredményeinek összehasonlíthatóságát.

Módszerek

A korai táplálási protokoll alapján kezelt betegek eredményeit összehasonlítottuk ugyanezen időszakban, szintén felső tápcsatornai daganat miatt Klinikánkon operált, ugyanakkor késői orális (LOF) táplálási metódusban részesülő betegek adataival. Mindkét csoportba 25 beteget válogattunk be. Az EOF csoportba tartozó betegek döntő többsége fizikai és dietetikai prehabilitációban is részesült, illetve a műtét előtt közvetlenül szénhidrát raktár feltöltést

végeztünk. Preop tápszer (Nutricia) adásával, a műtét előtt este 4x200 ml, illetve műtét előtt 3 órával 2x200 ml.

Az általunk alkalmazott protokoll szerint amennyiben a műtét után nyelési panaszok lépnek fel, (köhögés, félrenyelés) az orális táplálás felépítését nem kezdtük meg. Ezekben az esetekben ilyenkor további vizsgálatokat, például nyelés-röntgen vizsgálatot vagy endoszkópiát végzünk és annak negatív eredménye esetén kezdtük el az orális táplálást. Panaszmentes betegek esetén, a szájon keresztüli táplálás a műtét utáni első napon megkezdődött, melyet az első két napban parenterális táplálással egészítettünk ki. Ebben a csoportban a prehabilitáció, illetve a korai orális táplálás mellett, egyéb ERAS elemeket is alkalmaztunk, mint például minimál invazív műtétechnika alkalmazása, a posztoperatív a korai mobilizáció, a drainek korai eltávolítása.

A hagyományos táplálási módszer esetében az orális táplálás a műtét után 5-7 napig késleltetett, addig a betegeknél „nil per os” táplálási stratégiát alkalmazunk. Ezekben az esetekben a táplálás enterális és parenterális úton valósul meg. Enterális táplálás kivitelezésére alkalmazható a műtét során behelyezett jejunostoma vagy nazojejunális, illetve nazogasztrikus szonda egyaránt. Ebben a csoportban ERAS protokoll alkalmazása nem valósult meg.

A korai szájon keresztüli táplálási csoportban a megfelelő kalória-és tápanyagszükséglet biztosításához a táplálásterápia kidolgozása dietetikusokkal együttműködésben történt. A páciensek tápláltsági állapotának felmérése MUST score alkalmaztunk, a táplálásterápia felépítése egyénre szabottan, a tápláltsági állapot és albumin-szint figyelembevételével történt dietetikussal együttműködésben.

A korai posztoperatív táplálás protokollja

Ez alapján, komplikációmentes esetben, a műtét utáni első napon 2-5 dl tiszta víz fogyasztása engedélyezett, a szükséges kalóriabevitel parenterális tápszer adásával valósul meg. Amennyiben nem jelentkezik nyelési panaszok, a következő napon emeljük az elfogyasztható folyadék (víz és/vagy tea) mennyiségét (kb 1000 ml) és tápszer adásával egészítjük ki. Ezenfelül szükség van parenterális táplálásra is. A harmadik posztoperatív napon folyadék fogyasztása (1500-2000 ml) mellett pépes étrend kerül bevezetésre, szükség esetén intravénás folyadékpótlás kiegészítésével.

Átlagosan a műtét utáni 4. napon a korai táplálási csoportban pépes ételek fogyasztása és megfelelő folyadékbevitel kivitelezhető, majd azt követő napon puffasztómentes étrendet követnek a betegek.

1. nap: szájon át 2 – 5 dl víz + parenterális táplálás: 2000 kcal
2. nap: szájon át 5-10 dl víz vagy tea, tápszer (700 kcal, 29 g fehérje) + parenterális táplálás (pl. Olimel) 50 ml/óra (1300 kcal)
3. nap: tápszer, kefir, joghurt, leves (2000 kcal) és 1500-2000 ml folyadék
4. naptól kezdve: pépes étrend + tápszer (min. 1800 kcal)
- 5.naptól kezdve: puffasztómentes étrend + tápszer (min 1800 kcal)

Eredmények

Tanulmányunkban 25 páciens adatait elemeztük a korai szájon át történő táplálás csoportba, és ehhez választottunk 25 hasonló életkori és nemi eloszlást mutató és hasonló műtéten átesett beteget, akik a hagyományos szájon át történő táplálási csoportba tartoztak. (6. táblázat)

Az EOF csoportban a medián életkor 61,52 év volt (32-75 éves tartományban) 20%-os női aránnyal. Az orális táplálás megkezdése az EOF csoportban átlagosan a műtét utáni 2.09. napon történt, míg a LOF csoportban átlagosan az 5.52. napon.

A medián posztoperatív kórházi tartózkodás hossza 8,875 nap volt az EOF csoportban és 12,06 nap a kontrollcsoportban ($p < 0,05$).

Statisztikailag szignifikáns csökkenés tapasztalható az első bélműködésig eltelt időben (3,88 nap az EOF csoportban szemben a 5,56 nap a LOF csoportban, $p < 0,05$), valamint a posztoperatív intravénás folyadékterápia időtartamában (4,8 nap az EOF csoportban, szemben a 8,83 nap a LOF csoportban, $p < 0,05$).

6. táblázat: PSM vizsgálat jellemzői, eredmények

	EOF	LOF
Gyomorrák	19	19
Nyelőcsőrák	6	6
Átlag életkor	61,52 év	60,84 év
Férfi	20	20
Nő	5	5
Posztop. Orális táplálás kezdete (nap)	2,09	5,52
Posztop. Emisszió (nap)	8,875	12,161
Bélműködés megindulása (nap)	3,88	5,56
Utolsó intravénás folyadék adása (nap)	4,8	8,83

Statisztikailag szignifikáns csökkenést tapasztaltunk az EOF csoportban a posztoperatív kórházi tartózkodás időtartamában ($p < 0,05$, EOF csoportban szignifikánsan ($t = -2,68$) kisebb), a bélműködés megindulásáig eltelt idő hosszában ($p < 0,05$, EOF csoportban szignifikánsan ($t = -3,18$) kisebb) és a posztoperatív intravénás folyadékterápia időtartamában ($p < 0,05$, EOF csoportban szignifikánsan ($t = -4,23$) kisebb).

A korai szájon át történő táplálás alkalmazása nem növeli a vizsgált morbiditási faktorok incidenciáját. Nem volt kimutatható szignifikáns különbség a halálozási rátában ($P > 0,05$), az anasztomózis-elégtelenségi rátában ($p > 0,05$), az anasztomózis gyulladás előfordulásában ($p > 0,05$), az anasztomózis szűkület tekintetében ($p > 0,05$) vagy a szeróma jelenlétét tekintve ($p > 0,05$). (7. táblázat)

A táblázatban látható magasabb anasztomózis-elégtelenségi ráta az EOF csoportban arra vezethető vissza, hogy egy esetben csupán szubklinikai elégtelenség igazolódott, míg egy másik

esetben a páciens re-reszekción esett át klinikánkon, a magasabb morbiditási szám is ebből az esetből fakad.

7. táblázat: PSM - Morbiditási faktorok előfordulása

	EOF	LOF	p érték
Anasztomózis-elégtelenség	3*	1	0.30
Anasztomózis gyulladás	1	0	0.31
Anasztomózis-szűkület	1	1	1.00
Nyirokcsorgás	1	0	0.31
Pneumónia	2	2	1.00
HTX	2	2	1.00
Reoperáció	1	2	0.55
Szeróma	1	1	1.00
Hasúri tályog	0	1	0.31
ARDS	0	1	0.31
Atelektázia	0	1	0.31
Láz	0	2	0.15
Diszfágia	0	1	0.31
Halálozás	2	1	0.53

* A három esetből egy szubklinikai elégtelenségnek bizonyult, míg egy, korábban más intézetben TOREK-műtéten átesett páciens, akinél colon-pótlás történt Klinikánkon.

Megbeszélés

Tanulmányunkban a korai szájon keresztüli táplálás biztonságosságát vizsgáltuk felső gasztrointesztinális traktus malignitása miatt végzett műtétek után. Magyarországon elsőként elemeztük a korai szájon át történő táplálás hatásait felső tápcsatornai műtétek után.

Vizsgálatunk retrospektív lefolytatása és a kis betegminta (melyeket a PSM módszerrel igyekeztünk kiküszöbölni) biztos torzítja az eredményeket, mint ahogy az EOF csoport tagjai fizikai és dietetikai rehabilitációja, illetve műtét előtt szénhidrát feltöltés is. A későbbiekben nagyobb esetszámú, multicentrikus tanulmányra van szükség eredményeink megerősítéséhez.

A korai szájon keresztüli táplálás előnyös hatásai közé tartozik az első gázok korábbi megjelenése és a korai posztoperatív székletürítés, amelyek azt mutatják, hogy a bélműködés helyreállása gyorsabban következik be, mint a LOF csoportban.

Vizsgálatunk eredményeként elmondható, hogy az elsődleges végpontként meghatározott elemek között szignifikáns különbség látható a két csoport között az EOF javára. A bélműködés megindulásáig eltelt idő, és az intravénás folyadékterápia szükségességének időtartama is szignifikánsan rövidebb az EOF csoportban, mint a kontrollcsoport tagjai esetén. A kórházi tartózkodási idő szintén jelentősen rövidül ebben a csoportban.

Másodlagos végpontokként olyan morbiditási faktorokat határoztunk meg, mint például az anasztomózis-elégtelenség, a HTX, diszfágia, pneumónia és szeróma kialakulása. Megállapítható, hogy vizsgáltunkban a korai szájon keresztüli táplálási metódus alkalmazása nem növelte ezen szövődmények előfordulását a LOF csoporttal összehasonlítva.

A felső gasztrointesztinális traktus műtéteit napjainkban lehetőség szerint minimál invazív módon, laparoszópos vagy robot-asszisztált technikákkal végzik, hiszen igazoltan számos előnnyel rendelkeznek a nyitott műtétekkel szemben, ideértve a kisebb posztoperatív fájdalmat, gyorsabb felépülést, csökkent vérvesztést és alacsonyabb morbiditási rátát. Robot-asszisztált nyelőcső-műtéteket a PTE KK Sebészeti Klinikán is végzünk.

Vizsgálatunk a robotsebészeti program elindulása előttre datálható, így a minimál invazív nyelőcsőreszekciók laparoscopos úton történtek, MIE, illetve hibrid-MIE módon. A nyelőcső reszekciók jelentős részében transhiatalis műtétet végeztünk. A gyomorreszekciók esetében

pedig kivétel nélkül nyitott műtét történt. Mind a gyomor- mind a nyelőcsőtumorok műtétek során, majdnem minden esetben az anasztomózisképzés kézi varrattal történt.

Azonban míg a minimál invazív nyelőcső-műtétek előnyeinek egyértelmű és általánosan elfogadott bizonyítéka van, a minimál invazív gyomorműtétek tanulmányok alapját képezik, ugyanis ezen műtéteknél előnyeiket minden kétséget kizáróan még nem igazolták.

Egy 2022-ben publikált, Franssen és munkatársai által végzett, a korai- és késői szájon keresztüli táplálási módszert összehasonlító, 85 résztvevős tanulmány szerint, a minimál invazív nyelőcső-műtétek elvégzése mellett, a korai szájon keresztüli táplálás biztonsággal alkalmazható.⁵¹

Az EOF csoport tagjai már a műtét napján elkezdhatték a szájon át történő vízfogyasztást, melyet fokozatosan növeltek. A LOF csoport tagjai csak az 5. posztoperatív napon kezdtek el folyadékot fogyasztani.

Az elsődleges végpontként meghatározott kórházi tartózkodási idő és a bélműködés megindulásáig eltelt idő tekintetében azt találták, hogy szignifikáns különbség volt a két csoport között, a korai szájon keresztüli táplálási csoportja javára. Az EOF-csoportban a bélműködés megindulásáig szignifikánsan kevesebb idő telt el (medián 6 vs. 7 nap), és a kórházi tartózkodás időtartama is rövidebb volt (medián 7 vs. 8 nap) a kontrollcsoporttal összehasonlítva.

Az általunk végzett vizsgálatban ezeket az eredményeket tekintve szintén statisztikailag szignifikáns időbeli különbségek voltak a két csoport között. Az EOF csoportban a posztoperatív kórházi tartózkodási idő átlaga 8,875 nap volt, míg a kontrollcsoportban 12,161 nap, ami szignifikáns különbség ($p < 0,05$). A bélműködés megindulásáig eltelt idő tekintetében is statisztikailag szignifikáns csökkenés volt látható (3,88 nap az EOF csoportban, szemben 5,56 nap a LOF csoportban, $p < 0,05$).

2022 februárjában Haiyan He és munkatársai publikáltak metaanalízist⁵², amelyben 12 olyan tanulmány eredményeit elemezték, ahol a korai szájon keresztüli táplálás (EOF) alkalmazását vizsgálták a késői szájon át történő táplálással (LOF) összehasonlítva felső gasztrointesztinális traktus műtéten átesett betegeknél.

A metaanalízis elsődleges végpontja a kórházi tartózkodási idő és a bélműködés megindulásáig eltelt idő volt. Mindkét kimenetel esetében a korai orális táplálás alkalmazása szignifikánsan

jobb eredményeket hozott, mint a késői szájon át történő táplálás. A másodlagos végpontok között szerepeltek az anasztomózissal összefüggő morbiditási mutatók és egyéb szövődmények vizsgálata. Az EOF csoportban a pneumonia előfordulási aránya alacsonyabb volt, de az anasztomózissal kapcsolatos morbiditás tekintetében nem volt szignifikáns különbség.

Wang által vezetett vizsgálathoz hasonló eredményekre jutottunk a korai szájon keresztüli táplálás előnyeivel kapcsolatban. Wang és munkacsoportja teljes laparoszkópos radikális gasztrektómián átesett betegeket vizsgált, akik vagy EOF táplálásban részesültek, vagy késleltetett orális táplálást kaptak (LOF csoport). Az EOF csoportban a posztoperatív kórházi tartózkodás jelentősen rövidebb volt, mint a LOF csoportban ($5,18 \pm 1,47$ nap vs. $6,18 \pm 2,46$ nap, $p=0,016$). Emellett az EOF-csoportban megfigyelték az első flatus (10,3 óra) és székletürítés (12,7 óra) időtartamának csökkenését a LOF-csoporttal összehasonlítva, bár ez nem érte el a statisztikai szignifikanciát. A posztoperatív szövődmények tekintetében nem volt szignifikáns különbség a két csoport között. A vizsgálat szintén előnyösnek találta a korai szájon keresztüli táplálás alkalmazását. Teljes laparoszkópos radikális gasztrektómián átesett betegek EOF táplálásban részesültek vagy késleltetett orális táplálási csoportba (LOF csoport) kerültek. Végül 51 beteg került az EOF csoportba és 49 a LOF csoportba.⁵³

A posztoperatív kórházi tartózkodás hossza az EOF csoportban szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a LOF csoportban ($5,18 \pm 1,47$ nap vs $6,18 \pm 2,46$ nap, $p=0,016$). Ezenkívül az első flatus (10,3 óra) és a székletürítés (12,7 óra) idejének csökkenése volt megfigyelhető az EOF-csoportban a LOF-csoportéhoz képest, de ez nem volt statisztikailag szignifikáns. Eközben a posztoperatív szövődmények tekintetében nem volt szignifikáns különbség a két csoport között.

A kórházi tartózkodás idejének csökkentésével, annak költsége is jelentősen redukálható a korai szájon keresztüli táplálás alkalmazásával, amit He és munkatársai is igazoltak (MD: -4.21, $p<0.001$). Liu és mtsai. is azt találták, hogy a korai szájon keresztüli táplálás csökkentheti a kórházi tartózkodás költségeit ($p=0.014$)⁵⁴, melyben Wang és mtsai. körülbelül 2000 júan (300 USD) különbséget becsültek⁵⁵. Az egyik fontos elem a kórházi tartózkodási idő csökkentésében és ezáltal az anyagi terhek mérséklésében, az intenzív osztályon töltött idő rövidülése, a korai szájon keresztüli táplálás korai megkezdésével érhető el, a később kezdett táplálás csoportjához képest.

Tudjuk, hogy a tanulmány számos korláttal rendelkezik: A vizsgálatunk retrospektív volt, ahol relatíve kis betegmintát vettünk figyelembe, de ezt igyekeztünk a PSM módszerrel kiküszöbölni. Biztos torzítja az eredményeket, hogy a EOF csoport tagjai fizikai és dietetikai prehabilitációban részesültek, illetve műtét előtt szénhidrát feltöltés is történt. A későbbiekben nagyobb esetszámú, egy hazai multicentrikus tanulmányra van szükség annak megerősítéséhez, hogy az EOF alkalmazása felső tápcsatornai műtétek után is biztonságos és hatékony a felső gasztrointesztinális műtétek után.

Az eredményeink alapján tehát megerősítjük az ERAS protokoll ajánlásait, amely a korai perorális táplálás bevezetését javasolja a felső gasztrointesztinális műtétek után.

Következtetések

Összességében elmondható, hogy a korai orális táplálás és az ERAS protokoll biztonságosan és hatékonyan alkalmazható felső gasztrointesztinális műtétek után.

Mind metaanalízisünkben, mind a saját vizsgáltunkban azt az eredményt láttuk, hogy az EOF alkalmazása számos előnnyel jár, ugyanakkor nem növeli a komplikációs rátát, csökkenti a bélműködés megindulásáig eltelt időt és kórházi tartózkodás idejét, ami önmagában is csökkenti a posztoperatív szövődmények kialakulását és elősegíti a korai mobilizáció kivitelezését és gyorsabb felépülési idő elérését, ami előnyösebb a rehabilitáció folyamatára nézve is.

A rövidebb kórházi tartózkodás nem csak a betegek számára előnyös, de jelentős költségmegtakarítást is eredményezhet az egészségügyi rendszerek számára. Adathiány miatt ezt egyik vizsgálatunkban sem elemeztük, azonban több erre irányuló publikáció szerepel az irodalomban, mely ezt egyértelműen igazolja.

Az életminőség és a páciens szubjektív jólléte, nagyon fontos szempont, bár a kis mintaszám és az adatok nagy heterogenitása miatt nem tudtuk vizsgálni ezt a kimenetelt. A korai táplálás, a korai mobilizáció lehetősége és a rövidebb kórházi tartózkodási idő is életminőséget befolyásoló tényező, amely a szájon át történő korai táplálás megkezdésével jelentősen javítható.

A jövőben szükséges lenne az életminőség kérdőívek^{56 57} széles körben történő alkalmazása az ERAS protokoll részeként a felső gasztrointesztinális műtéten átesett betegek számára.

Megállapítható, hogy az előre meghatározott kritériumok alapján végzett metaanalízisünk és a klinikai vizsgálatunk egyaránt megerősítette hipotézisünket, miszerint **a korai posztoperatív szájon át történő táplálás alkalmazása a felső gasztrointesztinális műtétek után számos előnnyel jár, miközben a kockázata elhanyagolható.**

Az eredményeink alapján javasoljuk az EOF gyakorlati alkalmazását felső gasztrointesztinális műtétek után, - különösen az ERAS protokoll keretein belül- mivel ez a módszer segíthet a betegek gyorsabb felépülésében, a kórházi tartózkodás idejének lerövidítésében, valamint a költségek csökkentésében.

Az eredményeink és ajánlásaink segíthetnek az ellátás javításában és a betegek hatékonyabb rehabilitációjában. A további kutatások és tanulmányok elősegíthetik a téma további mélyreható megértését, és hozzájárulhatnak az ERAS protokoll és a korai posztoperatív táplálás alkalmazásának továbbfejlesztéséhez.

Új eredmények összefoglalása

1. Metaanalízis segítségével igazoltuk Magyarországon először, hogy felső gasztrointesztinális műtétek után is biztonságosan alkalmazható a korai per orális táplálás, nem növeli az anasztomózis-elégtelenségi rátát és egyéb morbiditási faktorok előfordulásának kockázatát., ugyanakkor szignifikánsan képes csökkenteni a bélműködés megindulásáig eltelt időt és a kórházi tartózkodási időt.
2. Magyarországon először végeztünk klinikai vizsgálatot a korai szájon keresztüli táplálás alkalmazására felső gasztrointesztinális műtéteket követően.
3. Ennek során hazánkban elsőként bizonyítottuk a metaanalízis során igazolt klinikai megfigyelések helyességét és ez által reméljük, hogy sikerül megváltoztatni a felső tápcsatornai műtétek során jelenleg még országosan alkalmazott elavult táplálási gyakorlatot.

Függelékek

Rövidítések jegyzéke

CI: konfidencia intervallum (confidence interval)

CRG: szív-légzőrendszer és gasztrointesztinális (cardiac, respiratory, gastrointestinal)

DG: disztális gasztrektómia (distal gastrectomy)

DOF: késői orális táplálás (delayed oral feeding)

EOF: korai orális táplálás (early oral feeding)

ERAS: enhanced recovery after surgery

ESPEN: European Society for Clinical Nutrition and Metabolism

GERD: gasztro-özofageális reflux betegség (gastrooesophageal reflux disease)

IL-6, IL-8: interleukin-6, 8

LOF: late oral feeding (késői orális táplálás)

MCP-1: Monocyte chemoattractant Protein-1

MD: átlagos eltérés (mean deviation)

MIO: Minimál Invazív Oesophagectomia (minimal invasive oesophagectomy)

NK: natural killer cell

NPO: nil per os

OR: esélyhányados (odds ratio)

POD: posztoperatív nap (postoperative day)

PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Review

PSM: propensity score matching

QLQ-C30: Cancer-Quality of Life Question-Core

RCT: randomizált klinikai vizsgálat (randomized controlled trial)

SD: szórás (standard deviation)

TG: teljes gasztrektómia (total gastrectomy)

TNF-a: tumor nekrozis faktor-a

TRLG: teljes laparoskopos radikális gasztrektómia (total laparoscopic radical gastrectomy)

Ábrajegyzék

1. ÁBRA: BETEGÚT FÁZISAI A TÁPLÁLÁSTERÁPIÁBAN	9
2. ÁBRA: SZELEKCIÓ FOLYAMATA	14
3. ÁBRA: ELSŐ SZELEK	30
4. ÁBRA: ELSŐ SZÉKÜRÍTÉS.....	31
5. ÁBRA: KÓRHÁZI TARTÓZKODÁS IDEJE	31
6. ÁBRA: REHOSPITALIZÁCIÓ	32
7. ÁBRA: ANASZTOMÓZIS-ELÉGTELENSÉG.....	33
8. ÁBRA: TÜDŐGYULLADÁS	33
9. ÁBRA: SEBFERTŐZÉS	34
10. ÁBRA: VÉRZÉS	34
11. ÁBRA: GASZTROINTESZTINÁLIS PARÉZIS	35

Táblázatok jegyzéke

1. TÁBLÁZAT: VIZSGÁLATOK JELLEMZŐI	16
2. TÁBLÁZAT: BEVÁLOGATOTT BETEGPOPULÁCIÓ JELLEMZŐI.....	16
3. TÁBLÁZAT: MŰTÉT-TÍPUS	18
4. TÁBLÁZAT: KLINIKAI STÁDIUMBEOSZTÁS	20
5. TÁBLÁZAT: RISK OF BIAS EREDMÉNY.....	29
6. TÁBLÁZAT: PSM VIZSGÁLAT JELLEMZŐI, EREDMÉNYEK.....	41
7. TÁBLÁZAT: PSM - MORBITÁSI FAKTOROK ELŐFORDULÁSA.....	42

Köszönetnyilvánítás

Egyetlen ember sem sziget, és ez az igazság sehol nem egyértelműbb, mint az orvostudományban. Egymást segítve, egymás munkájára építve dolgozunk és fejlesztjük perspektíváinkat és munkamódszereinket.

Szeretnék köszönetet mondani Dr. Papp Andrásnak, aki témavezetőként és mentorként egyaránt segítette munkámat és jelen dolgozat létrejöttét.

Prof. Dr. Vereczkei András a PTE Klinikai Központ Sebészeti Klinika vezetőjeként, illetve Dr. Hegyi Péter a Transzlációs Medicina Intézet vezetőjeként elengedhetelen segítséget nyújtottak, hogy a dolgozatban tárgyalt metaanalízis és propensity score-matching vizsgálatok létrejöhetnek.

Köszönöm Mátrai Péter és Berke Gergő statisztikusoknak az értékes munkájukat az eredmények kiértékelésének során.

Hálával tartozom a PTE-KK ERAS munkacsoportjának, hogy ötleteikkel, meglátásaikkal és szakértelmükkel segítették munkámat.

És természetesen köszönöm családomnak, barátaimnak a támogatásukat és ösztönzésüket.

A dolgozat alapjául szolgáló publikációk

Sindler, D. L., Mátrai, P., Szakó, L., Berki, D., Berke, G., Csontos, A., Papp, C., Hegyi, P., & Papp, A. (2023). Faster recovery and bowel movement after early oral feeding compared to late oral feeding after upper GI tumor resections: a meta-analysis. *Frontiers in surgery, 10*, 1092303. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2023.1092303>

Q2, Impakt faktor: 1,8

Sindler, D. L., Papp, C., Csontos, A., Szakó, L., Vereczkei, A., Halvax, P., Palkovics, A., & Papp, A. (2024). A korai, szájon keresztüli táplálás nem jelent veszélyt a felső tápcsatornai műtétek után [Early oral feeding does not pose a risk after upper gastrointestinal surgeries]. *Orvosi hetilap, 165*(1), 24–29. <https://doi.org/10.1556/650.2024.32936>

Q4, Impakt faktor: 0,6

Az értekezés alapját képező idézhető absztraktok összesített impakt faktora : 2,4

A dolgozat alapjául szolgáló előadások

1. Sindler Dóra Lili, Papp András: ERAS protokoll alkalmazása az UGI sebészetben
Sebészeti endoszkópos és coloproctológiai szekció közös kongresszusa
Tapolca, Magyarország 2022.május 26-28.
2. Sindler Dóra Lili, Papp Csenge, Vereczkei András, Papp András: Korai per orális táplálás felső gasztrointesztinális műtétek után
Magyar Sebész Társaság sebészeti onkológiai szekciójának 3.kongresszusa
2022.október 14-15, Szeged, Magyarország
3. Sindler Dóra Lili, Papp András: Korai per orális táplálás felső gasztrointesztinális műtétek után
ERAS Kerekasztal, Fiatal Sebészekért Alapítvány, ERAS protokollok használata és bevezetés lehetőségei a perioperatív táplálás szempontjából 2022. június. 1. Pécs, Magyarország

4. Sindler Dóra Lili, Papp András: ERAS: nem elég egy ügyes sebész? Hogy működik ez nálunk: UGI sebészet

Magyar Sebész Társaság 66. Kongresszusa, 2023. október 5-7. Siófok, Magyarország

Irodalomjegyzék

-
- ¹ <https://www.wcrf.org/cancer-trends/stomach-cancer-statistics/>
- ² Tramontano, A.C., et al., Survival Disparities by Race and Ethnicity in Early Esophageal Cancer. *Dig Dis Sci*, 2018. **63**(11): p. 2880-2888.
- ³ Mukkamalla, S.K.R., A. Recio-Boiles, and H.M. Babiker, Esophageal Cancer. *BTI - StatPearls*.
- ⁴ Tinusz, B., et al., The Esophageal Adenocarcinoma Epidemic Has Reached Hungary: A Multicenter, Cross-Sectional Study. *Front Oncol*, 2020. **10**: p. 541794.
- ⁵ <https://www.wcrf.org/cancer-trends/stomach-cancer-statistics/>
- ⁶ Vereczkei, A. (2023). A gyomordaganatok sebészete – Elvárható standardok [Surgery of the gastric cancer – Expected standards]. *Magyar Sebészet*, 76(1), 14-18. <https://doi.org/10.1556/1046.2023.10005>
- ⁷ Speicher JE, Gunn TM, Rossi NP, Iannettoni MD. Delay in Oral Feeding is Associated With a Decrease in Anastomotic Leak Following Transhiatal Esophagectomy. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2018 Winter;30(4):476-484. doi: 10.1053/j.semtecv.2018.08.004. Epub 2018 Sep 4. PMID: 30189260.
- ⁸ Dubecz, A., & Schwartz, S. I. (2008). Franz John A. Torek. *The Annals of Thoracic Surgery*, 85(4), 1497–1499. doi:10.1016/j.athoracsur.2007.10.106
- ⁹ McConville SR, Crookes PF. The history of gastric surgery: the contribution of the Belfast School. *Ulster Med J*. 2007 Jan;76(1):31-6. PMID: 17288303; PMCID: PMC1940305.
- ¹⁰ van den Berg JW, Luketich JD, Cheong E. Oesophagectomy: The expanding role of minimally invasive surgery in oesophageal cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2018 Oct-Dec;36-37:75-80. doi: 10.1016/j.bpg.2018.11.001. Epub 2018 Nov 21. PMID: 30551859.
- ¹¹ van der Sluis, P. C., van der Horst, S., May, A. M., Schippers, C., Brosens, L. A. A., Joore, H. C. A., Kroese, C. C., Haj Mohammad, N., Mook, S., Vleggaar, F. P., Borel Rinkes, I. H. M., Ruurda, J. P., & van Hillegersberg, R. (2019). Robot-assisted Minimally Invasive Thoracoscopic Esophagectomy Versus Open Transthoracic Esophagectomy for Resectable Esophageal Cancer: A Randomized Controlled Trial. *Annals of surgery*, 269(4), 621–630. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003031>
- ¹² R., Parise, P., Weitz, J., Reissfelder, C., Diez Del Val, I., Loureiro, C., Parada-González, P., Pintos-Martínez, E., Mateo Vallejo, F., Medina Achirica, C., Sánchez-Pernaute, A., Ruano Campos, A., Bonavina, L., Asti, E. L. G., Alonso Poza, A., Gilsanz, C., Nilsson, M., ... van der Peet, D. L. (2021). Open versus minimally invasive total gastrectomy after neoadjuvant chemotherapy: results of a European randomized trial. *Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*, 24(1), 258–271. <https://doi.org/10.1007/s10120-020-01109-w>

¹³ Cizmic, A., Romic, I., Balla, A., Barabino, N., Anania, G., Baiocchi, G. L., Bakula, B., Balagué, C., Berlth, F., Bintintan, V., Bracale, U., Egberts, J. H., Fuchs, H. F., Gisbertz, S. S., Gockel, I., Grimminger, P., van Hillegersberg, R., Inaki, N., Immanuel, A., Korr, D., ... Mitra, A. T. (2024). An international Delphi consensus for surgical quality assessment of lymphadenectomy and anastomosis in minimally invasive total gastrectomy for gastric cancer. *Surgical endoscopy*, 38(2), 488–498. <https://doi.org/10.1007/s00464-023-10614-9>

¹⁴ van der Wielen, N., Brenkman, H., Seesing, M., Daams, F., Ruurda, J., van der Veen, A., van der Peet, D. L., Straatman, J., van Hillegersberg, R., & STOMACH and LOGICA study group (2024). Minimally invasive versus open gastrectomy for gastric cancer. A pooled analysis of two European randomized controlled trials. *Journal of surgical oncology*, 129(5), 911–921. <https://doi.org/10.1002/jso.27578>

¹⁵ Nakauchi, M., Suda, K., Shibasaki, S., Nakamura, K., Kadoya, S., Kikuchi, K., Inaba, K., & Uyama, I. (2021). Prognostic factors of minimally invasive surgery for gastric cancer: Does robotic gastrectomy bring oncological benefit? *World journal of gastroenterology*, 27(39), 6659–6672. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i39.6659>

¹⁶ Speicher JE, Gunn TM, Rossi NP, Iannettoni MD. Delay in Oral Feeding is Associated With a Decrease in Anastomotic Leak Following Transhiatal Esophagectomy. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2018 Winter;30(4):476-484. doi: 10.1053/j.semtcvs.2018.08.004. Epub 2018 Sep 4. PMID: 30189260

¹⁷ <https://erassociety.org/about/history/>

¹⁸ Jain, S. N., Lamture, Y., & Krishna, M. (2023). Enhanced Recovery After Surgery: Exploring the Advances and Strategies. *Cureus*, 15(10), e47237. <https://doi.org/10.7759/cureus.47237>

¹⁹ <https://www.espen.org/>

²⁰ Weimann, A., Braga, M., Carli, F., Higashiguchi, T., Hübner, M., Klek, S., Laviano, A., Ljungqvist, O., Lobo, D. N., Martindale, R. G., Waitzberg, D., Bischoff, S. C., & Singer, P. (2021). ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 40(7), 4745–4761. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.03.031>

²¹ https://www.espen.org/files/ESPEN-Guidelines/ESPEN_practical_guideline_Clinical_nutrition_in_surgery.pdf

²² Hajibandeh S, Hajibandeh S, Bill V, Satyadas T. Meta-analysis of Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Protocols in Emergency Abdominal Surgery. *World J Surg*. 2020 May;44(5):1336-1348. doi: 10.1007/s00268-019-05357-5. PMID: 31897698.

²³ Varadhan KK, Neal KR, Dejong CH, Fearon KC, Ljungqvist O, Lobo DN. The enhanced recovery after surgery (ERAS) pathway for patients undergoing major elective open colorectal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr*. 2010 Aug;29(4):434-40. doi: 10.1016/j.clnu.2010.01.004. Epub 2010 Jan 29. PMID: 20116145.

²⁴ Li D, Jensen CC. Patient Satisfaction and Quality of Life with Enhanced Recovery Protocols. *Clin Colon Rectal Surg.* 2019 Mar;32(2):138-144. doi: 10.1055/s-0038-1676480. Epub 2019 Feb 28. PMID: 30833864; PMCID: PMC6395092.

²⁵ <https://erassociety.org/about/history/>

²⁶ Jang A, Jeong O. Early postoperative oral feeding after total gastrectomy in gastric carcinoma patients: a retrospective before-after study using propensity score matching. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* (2019) 43(5):649–57. doi: 10.1002/jpen.1438

²⁷ Iorgulescu G. Saliva between normal and pathological. Important factors in determining systemic and oral health. *J Med Life.* (2009) 2(3):303–7.

²⁸ Haidich A. B. (2010). Meta-analysis in medical research. *Hippokratia*, 14(Suppl 1), 29–37.

²⁹ <http://www.prisma-statement.org/?AspxAutoDetectCookieSupport=1>

³⁰ Teljes keresőkulcs szintaktika: ((((((esophagectomia VAGY felső gasztrointesztinális VAGY nyelőcső VAGY nyelőcső VAGY nyelőcső VAGY nyelőcső VAGY gyomor VAGY gyomor)) ÉS (műtéti VAGY műtéti VAGY műtéti VAGY műtét VAGY reszekció)) VAGY (nyelőcsőeltávolítás VAGY nyelőcső (enteroesophage)str. VAGY orális*) ÉS (táplálkozás VAGY táplálkozási VAGY „orális etetés*” VAGY élelmiszer))) ÉS véletlenszerű*

³¹ Hur H, Kim SG, Shim JH, Song KY, Kim W, Park CH, et al. Effect of early oral feeding after gastric cancer surgery: a result of randomized clinical trial. *Surgery.* (2011) 149(4):561–8. doi: 10.1016/j.surg.2010.10.003

³² Mahmoodzadeh H, Shoar S, Sirati F, Khorgami Z. Early initiation of oral feeding following upper gastrointestinal tumor surgery: a randomized controlled trial. *Surg Today.* (2015) 45(2):203–8. doi: 10.1007/s00595-014-0937-x

³³ Shimizu N, Oki E, Tanizawa Y, Suzuki Y, Aikou S, Kunisaki C, et al. Effect of early oral feeding on length of hospital stay following gastrectomy for gastric cancer: a Japanese multicenter, randomized controlled trial. *Surg Today.* (2018) 48 (9):865–74. doi: 10.1007/s00595-018-1665-4

³⁴ Nakaseko Y, Ohdaira H, Yoshida M, Kitajima M, Suzuki Y. Clinical pathway after gastrectomy for gastric cancer: A case series of laparoscopic gastrectomy and early oral intake with "iEat™". *Ann Med Surg (Lond).* 2018; 31:20-24. Published 2018 Apr 3. doi:10.1016/j.amsu.2018.03.023

³⁵ Sun HB, Li Y, Liu XB, Zhang RX, Wang ZF, Lerut T, et al. Early oral feeding following McKeown minimally invasive esophagectomy: an open-label, randomized, controlled, noninferiority trial. *Ann Surg.* (2018) 267(3):435–42. doi: 10.1097/SLA. 0000000000002304

-
- ³⁶ Sun HB, Li Y, Liu XB, Wang ZF, Zhang RX, Lerut T, et al. Impact of an early oral feeding protocol on inflammatory cytokine changes after esophagectomy. *Ann Thorac Surg.* (2019) 107(3):912–20. doi: 10.1016/j.athoracsur.2018.09.048
- ³⁷ Wang Q, Guo BY, Zhao QC, Yan ZD, Shang LF, Yu J, et al. Safety of early oral feeding after total laparoscopic radical gastrectomy for gastric cancer (SOFTLY): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* (2019) 20(1):384. doi: 10.1186/s13063-019-3493-2
- ³⁸ R Core Team. *R: A language and environment for statistical computing.* Vienna: Scrip (2013). 201 p.
- ³⁹ <https://cran.r-project.org/web/packages/meta/index.html>
- ⁴⁰ <https://dmetar.protectlab.org/>
- ⁴¹ Mantel N, Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Natl Cancer Inst.* (1959) 22(4):719–48
- ⁴² Luo D, Wan X, Liu J, Tong T. Optimally estimating the sample mean from the sample size, median, mid-range, and/or mid-quartile range. *Stat Methods Med Res.* (2018) 27(6):1785–805. doi: 10.1177/0962280216669183
- ⁴³ Paule RC, Mandel J. Consensus values and weighting factors. *J Res Natl Bur Stand.* (1982) 87(5):377–85. doi: 10.6028/jres.087.022
- ⁴⁴ Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med.* (2002) 21(11):1539–58. doi: 10.1002/sim.1186
- ⁴⁵ Rücker G, Schwarzer G. Beyond the forest plot: the drapery plot. *Res Synth Methods.* (2021) 12(1):13–9. doi: 10.1002/jrsm.1410
- ⁴⁶ IntHout J, Ioannidis JP, Rovers MM, Goeman JJ. Plea for routinely presenting prediction intervals in meta-analysis. *BMJ Open.* (2016) 6(7):e010247. doi: 10.1136/bmjopen-2015-010247
- ⁴⁷ <https://www.riskofbias.info/welcome/rob-2-0-tool>
- ⁴⁸ https://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_12/12_2_1_the_grade_approach.htm
- ⁴⁹ Liu, X., Wang, D., Zheng, L., Mou, T., Liu, H., & Li, G. (2014). Is early oral feeding after gastric cancer surgery feasible? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PloS one*, 9(11), e112062. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112062>
- ⁵⁰ Caliendo, M., & Kopeinig, S. (2008). Some practical guidance for the implementation of propensity score matching. *Journal of Economic Surveys*, 22(1), 31–72. doi:10.1111/j.1467-6419.2007.00527.x

⁵¹ Fransen LFC, Janssen THJB, Aarnoudse M, et al. Direct Oral Feeding After a Minimally Invasive Esophagectomy: A Single-Center Prospective Cohort Study. *Ann Surg.* 2022 May 1;275(5):919-923. doi: <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000004036>. Epub 2020 Jun 11. PMID: 32541215

⁵² He H, Ma Y, Zheng Z, et al. Early versus delayed oral feeding after gastrectomy for gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int J Nurs Stud.* 2022 Feb; 126:104120.

⁵³ Wang Q, Yang KL, Guo BY, et al. Safety of early oral feeding after total laparoscopic radical gastrectomy for gastric cancer (SOFTLY-1): a single-center randomized controlled trial. (1179-1322 (Print))

⁵⁴ Sun HB, Li Y, Liu XB, Zhang RX, Wang ZF, Lerut T, et al. Early oral feeding following McKeown minimally invasive esophagectomy: an open-label, randomized, controlled, noninferiority trial. *Ann Surg.* (2018) 267(3):435–42. doi: 10.1097/SLA. 0000000000002304

⁵⁵ Wang Q, Yang KL, Guo BY, et al. Safety of early oral feeding after total laparoscopic radical gastrectomy for gastric cancer (SOFTLY-1): a single-center randomized controlled trial. (1179-1322 (Print))

⁵⁶<https://tm-centre.org/sites/default/files/uploads/registries/forms/kerdoiv-altalanos-a-es-d-adatlapokhoz-0515013357.pdf>

⁵⁷https://www.researchgate.net/publication/317430935_EORTC_QLQ-OES_18_module_strategy_for_assessment_of_quality_of_life_in_esophageal_cancer_patients



OPEN ACCESS

EDITED BY

Francesco Giovinazzo,
Agostino Gemelli University Polyclinic (IRCCS),
Italy

REVIEWED BY

Gabor Varga,
Semmelweis University, Hungary
Attila Paszt,
University of Szeged, Hungary
Simone Manfredelli,
Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, France

*CORRESPONDENCE

Dóra Lili Sindler
✉ lilisindler@gmail.com

RECEIVED 07 November 2022

ACCEPTED 03 May 2023

PUBLISHED 25 May 2023

CITATION

Sindler DL, Mátrai P, Szakó L, Berki D, Berke G,
Csontos A, Papp C, Hegyi P and Papp A (2023)
Faster recovery and bowel movement after
early oral feeding compared to late oral feeding
after upper GI tumor resections: a meta-
analysis.
Front. Surg. 10:1092303.
doi: 10.3389/fsurg.2023.1092303

COPYRIGHT

© 2023 Sindler, Mátrai, Szakó, Berki, Berke,
Csontos, Papp, Hegyi and Papp. This is an
open-access article distributed under the terms
of the [Creative Commons Attribution License
\(CC BY\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/). The use, distribution or reproduction in
other forums is permitted, provided the original
author(s) and the copyright owner(s) are
credited and that the original publication in this
journal is cited, in accordance with accepted
academic practice. No use, distribution or
reproduction is permitted which does not
comply with these terms.

Faster recovery and bowel movement after early oral feeding compared to late oral feeding after upper GI tumor resections: a meta-analysis

Dóra Lili Sindler^{1*}, Péter Mátrai², Lajos Szakó^{2,3,4}, Dávid Berki⁵,
Gergő Berke², Armand Csontos^{1,2}, Csenge Papp¹, Péter Hegyi^{2,6,7,8}
and András Papp¹

¹Department of Surgery, Clinical Center, Medical School, University of Pécs, Pécs, Hungary, ²Institute for Translational Medicine, Medical School, University of Pécs, Pécs, Hungary, ³János Szentágotthai Research Centre, Medical School, University of Pécs, Pécs, Hungary, ⁴Department of Emergency Medicine, Medical School, University of Pécs, Pécs, Hungary, ⁵First Department of Surgery, Military Hospital Medical Centre, Hungarian Defense Forces, Budapest, Hungary, ⁶First Department of Medicine, Medical School, University of Szeged, Szeged, Hungary, ⁷Hungary Centre for Translational Medicine, Semmelweis University, Budapest, Hungary, ⁸Division of Pancreatic Diseases, Heart and Vascular Center, Semmelweis University, Budapest, Hungary

Background: There were more than 1 million new cases of stomach cancer concerning oesophageal cancer, there were more than 600,000 new cases of oesophageal cancer in 2020. After a successful resection in these cases, the role of early oral feeding (EOF) was questionable, due to the possibility of fatal anastomosis leakage. It is still debated whether EOF is more advantageous compared to late oral feeding. Our study aimed to compare the effect of early postoperative oral feeding and late oral feeding after upper gastrointestinal resections due to malignancy.

Methods: Two authors performed an extensive search and selection of articles independently to identify randomized control trials (RCT) of the question of interest. Statistical analyses were performed including mean difference, odds ratio with 95% confidence intervals, statistical heterogeneity, and statistical publication bias, to identify potential significant differences. The Risk of Bias and the quality of evidence were estimated.

Results: We identified 6 relevant RCTs, which included 703 patients. The appearance of the first gas (MD = -1.16; $p = 0.009$), first defecation (MD = -0.91; $p < 0.001$), and the length of hospitalization (MD = -1.92; $p = 0.008$) favored the EOF group. Numerous binary outcomes were defined, but significant difference was not verified in the case of anastomosis insufficiency ($p = 0.98$), pneumonia ($p = 0.88$), wound infection ($p = 0.48$), bleeding ($p = 0.52$), rehospitalization ($p = 0.23$), rehospitalization to the intensive care unit (ICU) ($p = 0.46$), gastrointestinal paresis ($p = 0.66$), ascites ($p = 0.45$).

Conclusion: Early postoperative oral feeding, compared to late oral feeding has no risk of several possible postoperative morbidities after upper GI surgeries, but has several advantageous effects on a patient's recovery.

Systematic Review Registration: identifier, CRD 42022302594.

KEYWORDS

early oral feeding (EOF), upper GI surgery, meta-analysis, upper GI cancer, Eras

Introduction

Stomach cancer is the 5th most common cancer worldwide. It is the 4th most common cancer in men and the 7th most common cancer in women. There were more than 1 million new cases of stomach cancer in 2020. Concerning the stomach cancer, it causes 768,793/100,000 deaths worldwide. Esophageal cancer is the 8th most common cancer worldwide. It is the 7th most common cancer in men and the 13th most common cancer in women. There were more than 600,000 new cases of esophageal cancer in 2020. Esophageal cancer causes 544,076/100,000 deaths every year. Regarding tumors of the gastroesophageal junction, unfortunately we found little data. According to the latest 8th TNM classification, tumors of the gastroesophageal junction can be classified exactly as tumors of the stomach or stomach of the esophagus based on their location (1). After upper gastrointestinal surgeries, especially if the anastomosis is performed with the esophagus, the anastomosis failure rate is very high, reaching 9%–16% (2). For several decades, in upper GI resection surgeries in the postoperative period, inchoation of oral feeding was delayed to the seventh day in dread of occurring anastomosis insufficiency and generating systemic complications (3).

The human body produces up to 1 liter of saliva per day. This enzymatically active fluid, passes through the anastomosis, without triggering any anastomotic complication for the patient (4).

If the patient does not consume anything orally, the saliva is dense, its transit time increases, therefore it passes through the anastomosis slowly, possibly causing damage to the anastomosis.

Patients suffering from GI malignancies are often in an undernourished state. LOF (late oral feeding) protocol does not prove itself to be beneficial for the patient's nutritional state, while perioperative starvation provokes a severe catabolic state (5).

Enhanced recovery protocols for perioperative care, such as Enhanced Recovery After Surgery (ERAS), have gained wide acceptance. The concept of ERAS is to facilitate postoperative recovery and improve the quality of life. The postoperative oral feeding process is a fundamental component of the ERAS (6). EOF is defined by the start of oral feeding on the 1–3 postoperative days, while in the LOF feeding protocol, it starts 5–7 days after surgery. Despite several randomized clinical trials (RCTs) that have attempted to measure the benefits of EOF (early oral feeding), this protocol is not ubiquitously used. Early oral feeding (EOF) seems more profitable in the surgical profession to recover patients faster and decrease hospitalization time (7).

The aim is to compare the effect of early postoperative oral feeding and late oral feeding methods after upper gastrointestinal malignancy surgeries. For this express purpose, we performed a meta-analysis to compare the influence of the two diverse feeding strategies on postoperative recovery and to certify the safety and benefits of EOF.

We assume that early oral feeding does not increase the anastomotic insufficiency rate, nor the morbidity rate, while it

has several beneficial effects on the general state and on the recovery time.

Methods

A meta-analysis was carried out using the population-intervention-control-outcomes (PICO) format. Those studies were selected where patients had surgery because of upper GI malignancy (P), and postoperative feeding methods were compared (I and C). Mortality, complications, length of hospitalization, first flatus, and defecation were compared, as the outcomes of different treatment groups (O). The meta-analysis was reported in accordance with the Preferred Reporting Items for Systematic Review (PRISMA) statement and it was registered in advance in the PROSPERO database. The registration number is CRD 42022302594.

Search strategy

The selection was conducted on electronic databases, including PubMed and Embase, and Cochrane. Restrictions were not applied. We started the search on the date of 1st of February 2021.

The search included the following keywords:

(((((upper GI OR upper gastrointestinal OR esophagus OR esophagus OR esophageal OR oesophageal OR stomach OR gastric) AND (surgery OR surgical OR operative OR operation OR resection)) OR (esophagectomy OR oesophagectomy OR gastrectomy)) AND ((enteral* OR oral*) AND (nutrition OR nutritional OR "oral feeding*" OR food))) AND random*.

Inclusion and exclusion criteria

We searched for studies, involving patients with upper GI cancers, including oesophageal and gastric tumors, and we excluded all the cases when the surgery was performed because of benign diseases.

In our analysis, we compared the effect of early postoperative oral feeding, compared to late oral feeding, after upper gastrointestinal surgeries.

Articles were included if they provided data on at least two feeding modalities on patients with either EOF or LOF or both reporting the outcomes mentioned above. Only randomized controlled trials were included. Non-English language studies, studies focusing on pediatric cases, and studies with combined interventions were excluded.

Selection process

The publications were processed by the EndNote X7.4 software (Clarivate Analytics, Philadelphia, PA, USA). Duplications were removed, and the remaining records were screened first by title,

second by abstract, and finally by full-text by two independent authors (DLS and DB).

Data extraction

Data were collected by two independent authors (DLS and AC) using an Excel (Office 365, Microsoft, Redmond, WA, USA) data sheet, based on predetermined criteria. Numerous binary variables outcomes were defined such as anastomosis insufficiency, pneumonia, wound infection, bleeding, ascites, rehospitalization, gastrointestinal paresis, and laryngeal nerve paresis. The appearance of the first gas, first postoperative defecation, and length of hospitalization were the outcomes of continuous variables.

Statistical analysis

The statistical analyses were made with R (R Core Team) Software (8). For calculations and plots, we used the meta (9) and dmetar (10) packages.

For dichotomous outcomes the odds ratio (OR) with a 95% confidence interval (CI) was used for the effect measure; to calculate the OR, the total number of patients in each group and those with the event of interest were extracted from each study. Raw data from the selected studies were pooled using a random effect model with the Mantel-Haenszel method (11–13). For the pooled results exact Mantel-Haenszel method (no continuity correction) was used to handle zero cell counts (14). In individual studies, the zero cell count problem was adjusted by treatment arm continuity correction (15).

In the case of continuous outcomes, the mean differences (MD) with 95% CI were calculated as effect size. The extracted values to calculate the mean difference were the sample size (N), the mean, and the standard deviation (SD) in each group. If the mean and SD were not reported, the median and the upper and lower quartile, the minimum and maximum values were extracted. If the mean value was not available, it was estimated from the sample size, median, and range using the method proposed by Luo et al. (16). Similarly, if the standard deviation was not reported, it was estimated from the sample size, median, and range using the method of Wan et al. (17). If the study number for the given outcome was over five, the Hartung-Knapp adjustment (18, 19) was applied (below six studies no adjustment was applied).

To estimate τ^2 we used the Paule-Mandel method (20), and the Q profile method for calculating the confidence interval of τ^2 (21).

Statistical heterogeneity across trials was assessed utilizing the Cochrane Q test, and the I^2 values (22).

Forest plots and drapery plots (19, 23) were used to graphically summarize results. Where applicable we reported the prediction intervals (i.e., the expected range of effects of future studies) of results following the recommendations of IntHout et al. (19). A funnel plot of the logarithm of effect size and comparison with the standard error for each trial was used to evaluate publication

bias. Publication bias was assessed with Egger's test using the Harbord method to calculate the test statistic (24).

Outlier and influence analyses were carried out following the recommendations of Harrer et al. (21) and Viechtbauer and Cheung (25).

Quality assessment

To estimate the quality of the articles two independent authors (DLS and ACS) used the Risk of Bias Assessment Tool version 2 by Cochrane, and the GRADE approach was applied to assess the certainty of evidence.

Results

We found 3,147 articles from Embase, Cochrane, and PubMed databases. We did not identify any additional articles from other sources. After the filter of duplication, title, and abstract, 77 articles remained. During the full-text filtering, we excluded 71 articles because they were not RCTs. We also excluded trials, which did not include patients with esophageal or gastric tumors and pediatric or animal experiments. We identified 6 relevant RCTs by full-text, which included 703 patients. The detailed steps of the selection process can be seen on the PRISMA flowchart (Figure 1).

Characteristics of the studies

The details of the characteristics of the studies were shown in the table below (Table 1).

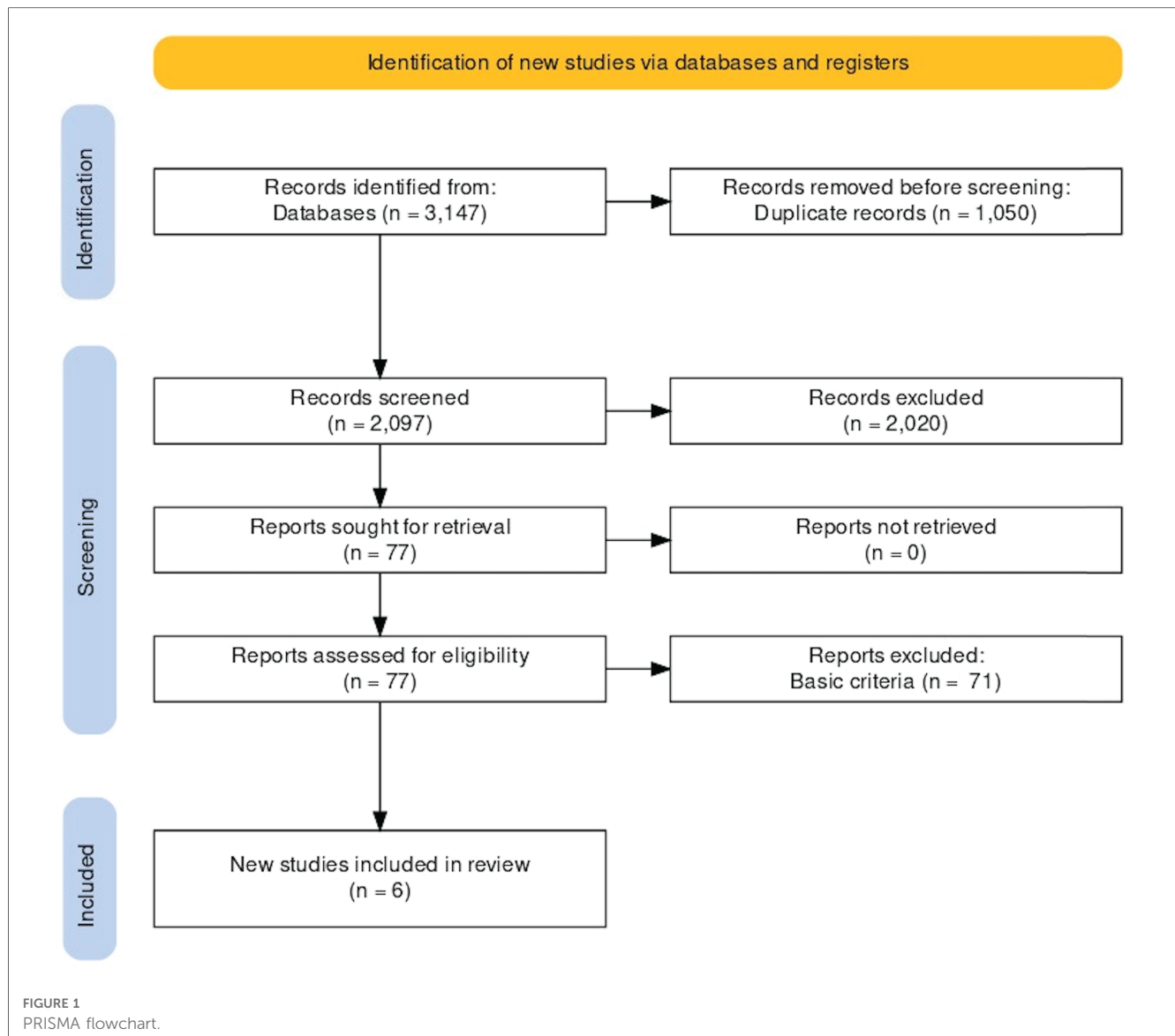
Bowel movement

In the case of the first flatus or gas, a total of 5 studies (26–30) were selected for analyses covering a total of 604 patients. We found that the first flatus and gas appeared earlier in the EOF group (MD: -1.16 ; $p = 0.009$; 95% CI: $[-1.82; -0.49]$). The between-study heterogeneity was significant ($I^2 = 99\%$; $p < 0.001$) (Figure 2).

A total of 3 studies (26, 28, 30) were selected for the analyses of the first defecation covering a total of 442 patients. We found that first defecation appeared significantly earlier in the EOF group (MD: -0.91 ; $p < 0.001$; 95% CI: $[-0.95; -0.86]$). The between-study heterogeneity was not significant ($I^2 = 0\%$; $p = 0.676$) (Figure 3).

Length of hospital stay

A total of 5 (26–30) studies were selected for analyses covering a total of 605 patients. We found that the first flatus and gas appeared earlier in the EOF group (MD: -1.92 ; $p = 0.008$; 95%



CI: [-2.99; -0.85]). The between-study heterogeneity was significant ($I^2 = 97\%$; $p < 0.001$) (Figure 4).

Rehospitalization

A total of 5 studies (26–29, 31) were selected for analyses covering a total of 603 patients. We found that there is no statistically significant difference between the two groups (OR = 0.57; $p = 0.25$; 95% CI: [0.18; 1.80]). The between-study heterogeneity was not significant ($I^2 = 0\%$; $p = 0.47$).

Adverse events

Anastomosis leakage

A total of 4 studies (28–31) were selected for analyses covering a total of 539 patients. We found that there is no statistically

significant difference between the two groups (OR = 0.98; $p = 0.98$; 95% CI: [0.33; 2.96]). The between-study heterogeneity was not significant ($I^2 = 0\%$; $p = 0.01$) (Figure 5).

Pneumonia

A total of 4 studies (26, 28, 29, 31) were selected for analyses covering a total of 549 patients. We found that there is no statistically significant difference between the two groups (OR = 0.95; $p = 0.88$; 95% CI: [0.51; 1.79]). The between-study heterogeneity was not significant ($I^2 = 0\%$; $p = 0.92$).

Wound infection

A total of 4 studies (26, 27, 30, 31) were selected for analyses covering a total of 520 patients. We found that there is no statistically significant difference between the two groups (OR = 1.59; $p = 0.48$; 95% CI: [0.44; 5.77]). The between-study heterogeneity was not significant ($I^2 = 0\%$; $p = 0.85$).

TABLE 1 Characteristics of the studies.

Author	Year of publication	Country	No of patients	Intervention	Surgery	Man/Woman	Age	Follow-up (mean)
Hur et al.	2011	Korea	54	GE	Open laparotomy	33/21	-	28 days
Mahmoodzadeh	2014	Iran	109	UGI	Transthoracic esophagectomy/total gastrectomy with Roux-en-Y/partial gastrectomy with Billroth I or II or Roux-en-Y	29/25	65, 3	-
Sun et al.	2018	China	86	EE	MIE McKeown	52/34	62, 4	-
Wang et al.	2019	China	100	GE	Total laparoscopic radical gastrectomy	71/29	54, 22	-
Shimizu et al.	2018	Japan	74	GE	Distal gastrectomy (DG) Total gastrectomy (TG)	137/79	65, 45	-
Sun et al.	2017	China	280	EE	MIE McKeown	195/85	63	24 weeks

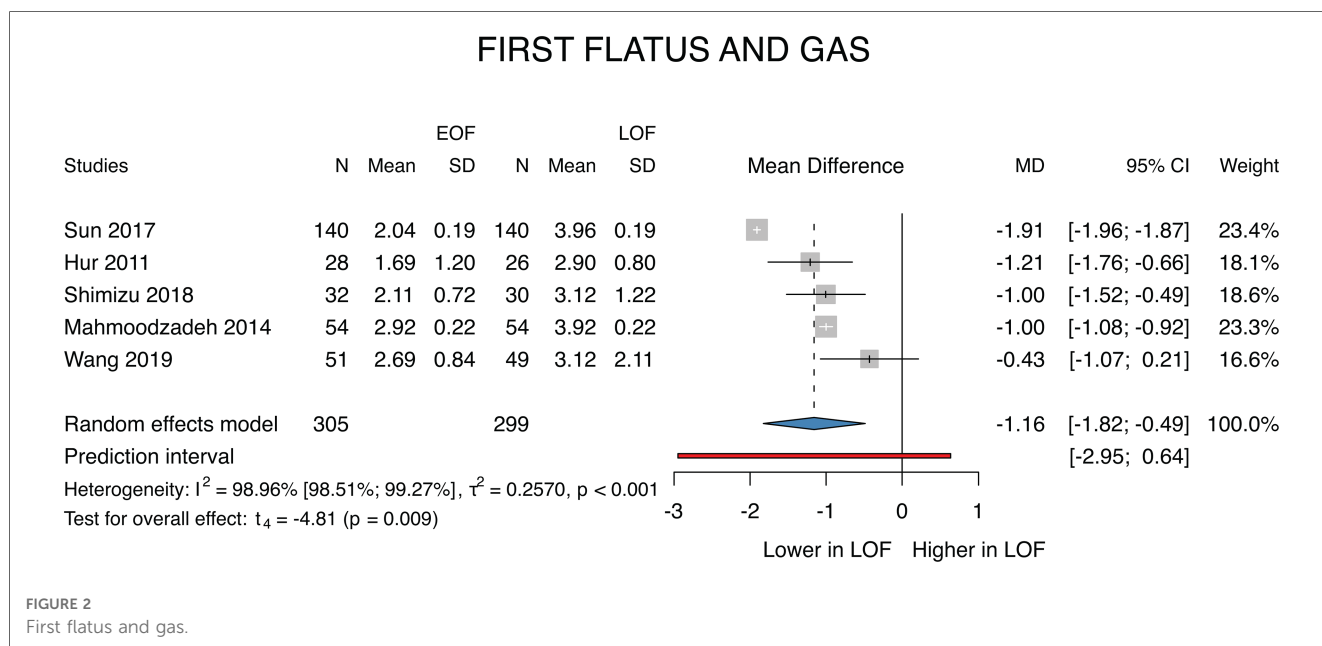


FIGURE 2
First flatus and gas.

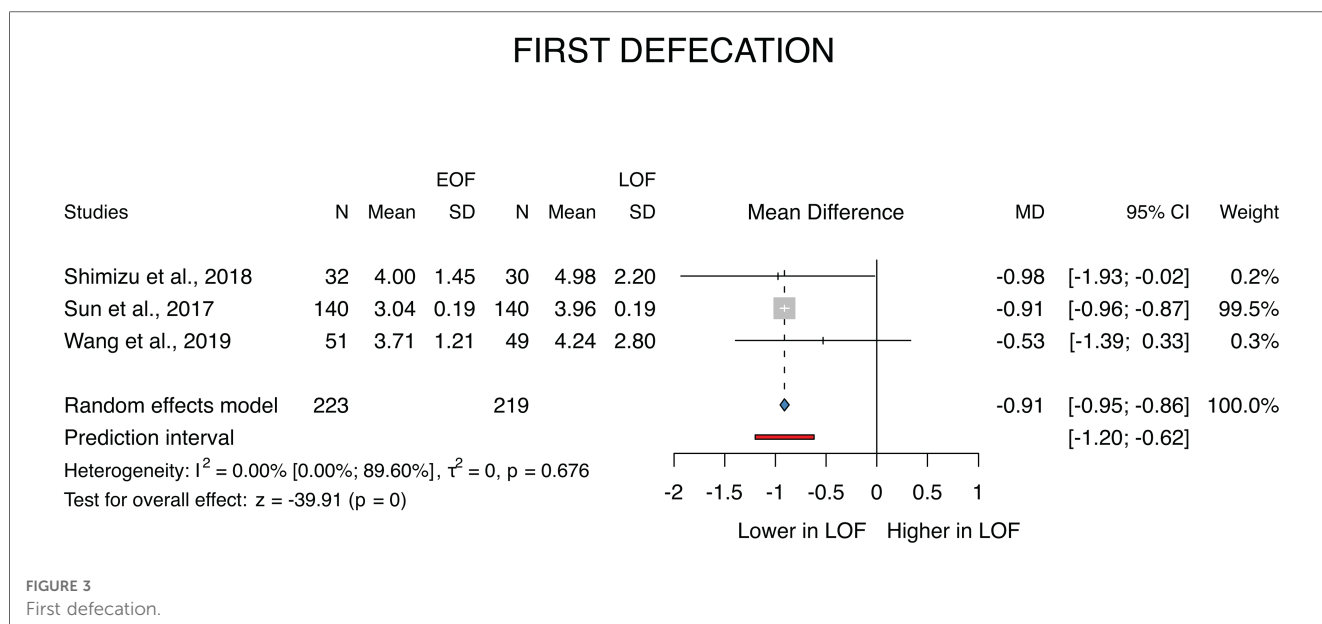


FIGURE 3
First defecation.

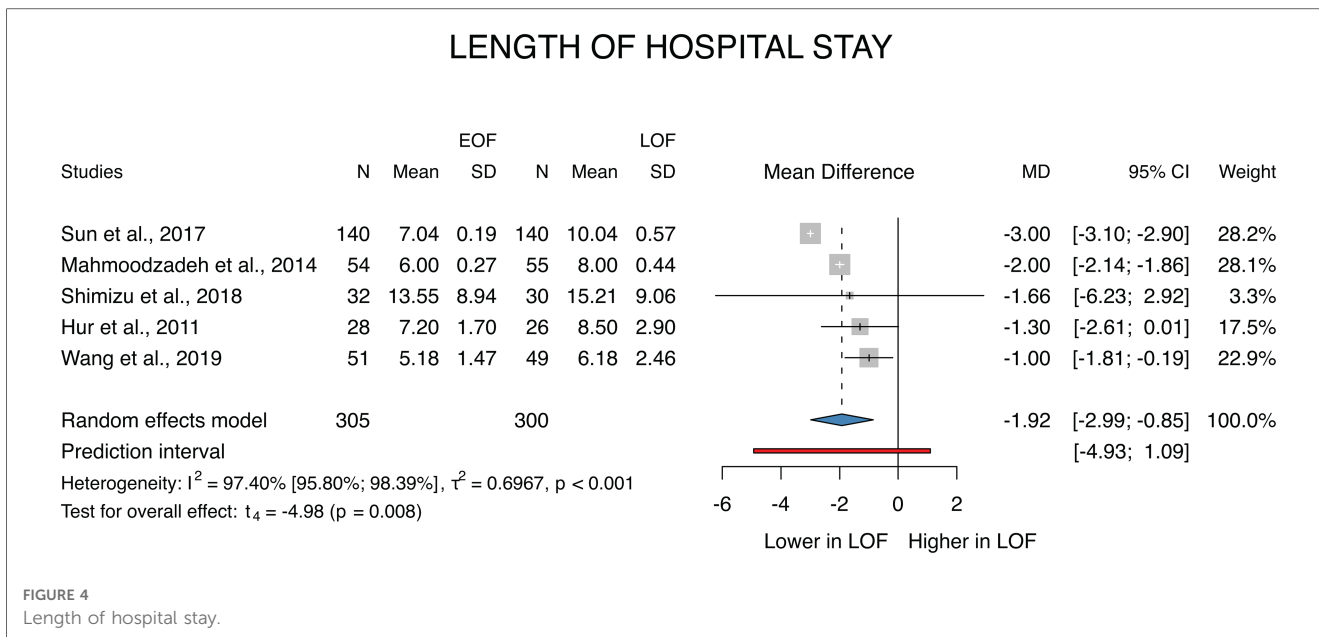


FIGURE 4 Length of hospital stay.

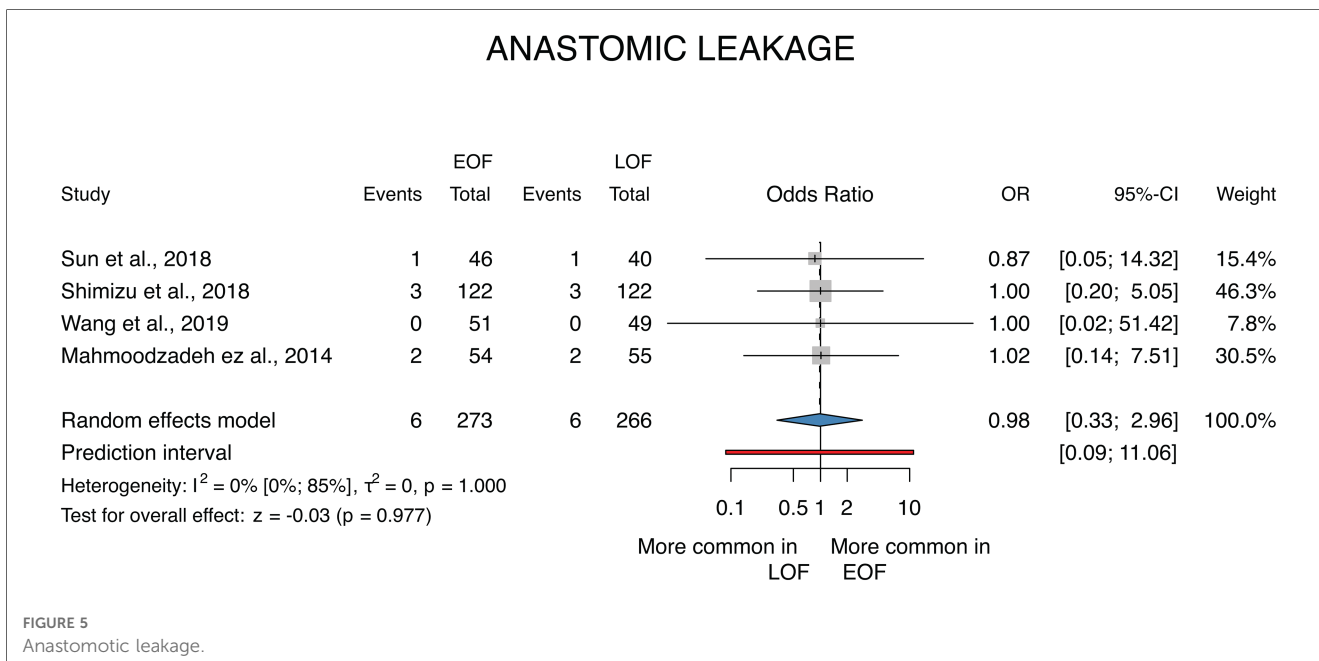


FIGURE 5 Anastomotic leakage.

Bleeding

A total of 4 studies (26–28, 30) were selected for analyses covering a total of 508 patients. We found that there is no statistically significant difference between the two groups (OR = 1.70; $p = 0.52$; 95% CI: [0.34; 8.61]). The between-study heterogeneity was not significant ($I^2 = 0\%$; $p = 0.92$).

Ascites

A total of 3 studies (26, 27, 31) were selected for analyses covering a total of 420 patients. We found that there is no

statistically significant difference between the two groups (OR = 0.56; $p = 0.449$; 95% CI: [0.12; 2.52]). The between-study heterogeneity was not significant ($I^2 = 0\%$; $p = 0.82$).

Gastrointestinal paresis

A total of 3 studies (27, 28, 30) were selected for analyses covering a total of 228 patients. We found that there is no statistically significant difference between the two groups (OR = 0.55; $p = 0.43$; 95% CI: [0.12; 2.47]). The between-study heterogeneity was not significant ($I^2 = 0\%$; $p = 0.53$).

TABLE 2 D1, randomisation process; D2, deviations from the intended interventions; D3, missing outcome data; D4, measurement of the outcome; D5, selection of the reported result.

Outcome	ID	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
First flatus and gas	Sun et al., 2017	Low	Low	Low	Low	Low	Low
	Hur et al., 2011	Low	Low	Low	Low	Low	Low
	Shimizu et al., 2018	Low	Low	Low	Low	Low	Low
	Mahmoodzadeh et al., 2014	Low	Low	Low	Low	Low	Low
	Wang et al., 2019	Low	Low	Low	Low	Low	Low
First defecation	Shimizu et al., 2018	Low	Low	Low	Low	Low	Low
	Sun et al., 2018	Low	Low	Low	Low	Low	Low
	Wang et al., 2019	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Length of hospital stay	Sun et al., 2017	Low	Low	Low	Low	Low	Low
	Mahmoodzadeh et al., 2014	Low	Low	Low	Low	Low	Low
	Shimizu et al., 2018	Low	Low	Low	Low	Low	Low
	Hur et al., 2011	Low	Low	Low	Low	Low	Low
	Wang et al., 2019	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Rehospitalization	Mahmoodzadeh et al., 2014	Low	Low	Low	Low	Low	Low
	Hur et al., 2011	Low	Low	Low	Low	Low	Low
	Sun et al., 2017	Low	Low	Low	Low	Low	Low
	Sun et al., 2018	Low	Low	Low	Low	Low	Low
	Shimizu et al., 2018	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Anastomotic leakage	Sun et al., 2018	Low	Low	Low	Low	Low	Low
	Shimizu et al., 2018	Low	Low	Low	Low	Low	Low
	Wang et al., 2019	Low	Low	Low	Low	Low	Low
	Mahmoodzadeh et al., 2014	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Pneumonia	Sun et al., 2017	Low	Low	Low	Low	Low	Low
	Mahmoodzadeh et al., 2014	Low	Low	Low	Low	Low	Low
	Sun et al., 2018	Low	Low	Low	Low	Low	Low
	Shimizu et al., 2018	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Wound infection	Sun et al., 2018	Low	Low	Low	Low	Low	Low
	Wang et al., 2019	Low	Low	Low	Low	Low	Low
	Sun et al., 2017	Low	Low	Low	Low	Low	Low
	Hur et al., 2011	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Bleeding	Hur et al., 2011	Low	Low	Low	Low	Low	Low
	Shimizu et al., 2018	Low	Low	Low	Low	Low	Low
	Wang et al., 2019	Low	Low	Low	Low	Low	Low
	Sun et al., 2017	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Ascites	Hur et al., 2011	Low	Low	Low	Low	Low	Low
	Sun et al., 2017	Low	Low	Low	Low	Low	Low
	Sun et al., 2018	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Gastrointestinal paresis	Hur et al., 2011	Low	Low	Low	Low	Low	Low
	Wang et al., 2019	Low	Low	Low	Low	Low	Low
	Shimizu et al., 2018	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Recurrent laryngeal nerve injury	Sun et al., 2017	Low	Low	Low	Low	Low	Low
	Mahmoodzadeh et al., 2014	Low	Low	Low	Low	Low	Low
	Sun et al., 2018	Low	Low	Low	Low	Low	Low

Recurrent laryngeal nerve injury

A total of 3 studies (26, 29, 31) were selected for analyses covering a total of 475 patients. We found that there is no statistically significant difference between the two groups (OR = 0.96; $p = 0.9$; 95% CI: [0.51; 1.82]). The between-study heterogeneity was not significant ($I^2 = 0\%$; $p = 0.99$).

Risk of bias

ROB was assessed as low in all outcomes (26–31). The detailed estimation results are summarised in the table below (Table 2).

Grade

The quality of the evidence was estimated as moderate in all outcomes (26–31) because most articles originated from Asia, therefore we cannot standardize the results. The results of the GRADE were contained in the table below (Supplementary Table S1).

Discussion

In the case of operations performed for upper gastrointestinal tumors, the mortality and morbidity rates are very high, especially if the anastomosis is performed with the esophagus (2).

For decades, anastomosis failure was one of the most dangerous complications leading to other morbidities. Li et al. (32) described that EOF can increase the anastomosis leakage rate during open surgery, however, they worked with a small number of cases. Fearing this complication, the “nil per os” feeding method spread (3), however nowadays, MIE operations have become more common, because of several advantages (33), including the chance of anastomotic leakage does not increase during the EOF (32).

In recent years, it has been proven that the ERAS protocol has a beneficial effect on the prehabilitation and rehabilitation of patients, which includes early oral feeding after surgery as part of the multimodal care protocol (6), therefore the topic of EOF is becoming increasingly popular in literature. Previously 4 meta-analyses (32, 34–36) dealt with the comparative study of early and late oral feeding. They found the EOF is feasible and safe, especially in the case of MIE, however, they have some limitations, such as the small number of included studies, high heterogeneity between the groups, and complications that were not discussed in detail, therefore we investigate the topic again.

We prepared a meta-analysis based on the PRISMA protocol, in which we included 6 studies with the participation of 703 patients. In these studies, early (EOF) and late (LOF), oral feeding methods were used after oesophageal and gastric cancer surgeries, and then the results of the 2 groups were compared. In the EOF group, they were allowed to consume liquid on the second post-operative day orally, and then from the postoperative day on, they started giving formula, which is how the feeding method is structured. In the control group, for 5–7 days after the operation, the patients were not allowed to consume food orally, it was provided enterally or by other parenteral means.

As previously described, anastomotic leakage is one of the most common complications, associated with life-threatening infection and mortality, and influences the response of therapy, therefore, it is one of the most important outcomes. There was no significant difference between the EOF and LOF groups, based on our study. Li et al. (32) also found no significant difference in their meta-analysis between the two major groups. Because of the high heterogeneity, they performed subgroup analysis. This result, due to the small number of elements, should be addressed with some concerns. In the MIE subgroup, they found no difference, however, in the case of open surgery, the EOF can be associated with a higher risk of anastomosis leakage. The effect of the EOF depends on the site of the anastomosis. In the case of cervical anastomosis, the EOF can be at higher risk, however, in the thoracic subgroup, there was no significant difference (32). In gastric cancer surgery, Liu et al. found no difference between the EOF and the LOF group (35).

In the case of gastric cancer, He (34) and Liu et al. (35), found no difference in the case of overall complications, however, Xin et al. found that the EOF decreased the risk of postoperative complications (36). We investigated the postoperative complications of upper GI surgery separately, and we found no difference in bleeding ($p=0.52$), wound infection ($p=0.48$), ascites ($p=0.45$), and gastrointestinal

paresis ($p=0.43$). He et al. also found no significance in feeding intolerance (0.62) (34).

However, we do not investigate the question due to a lack of data, He (34) and Xin et al. (36) found EOF can increase nutrition values, albumin ($p<0.0001$), and prealbumin ($p<0.001$) levels in case of gastrectomies. Xin et al. found a significant increment of immune indicators like CD3+ ($p=0.0009$), CD4+ ($p<0.00001$), CD4+/CD8+ (<0.00001), and NK cells (<0.00001) under the influence of EOF (36).

The appearance of the first flatus and gas is earlier in EOF, based on our investigation ($p=0.009$; MD = -1.16 [-1.82 ; -0.49]), which is confirmed by He (34) and Liu et al. (<0.0001) (35), and we also found the first defecation comes earlier in EOF ($p<0.001$, MD = -0.91 [-0.95 ; -0.86]).

The main advantage of applying the EOF is the shorter length of hospital stay, which our investigation ($p=0.008$, MD = -1.92 [-2.99 ; -0.85]), and the meta-analyses by He (34) and Liu et al. (35) also confirmed ($p<0.001$). Even though patients can be discharged earlier, the rate of rehospitalization does not increase ($p=0.25$).

We found a lack of data, but logically the cost of hospitalization can decrease significantly, which He et al. also verified (MD: -4.21 , $p<0.001$) (34). Altman et al. examined the elements of the ERAS protocol and concluded that it can reduce hospital stay time and costs (1). Liu et al. also found that EOF can decrease the hospitalization cost ($p=0.014$) (35) and Wang et al. estimated the difference at about 2,000 yuan (300 USD), however, the significance was not verified (30). An important element in reducing hospital stay is the length of stay in the intensive care unit, which can be reduced to a significant extent by starting oral feeding early, compared to the late-started feeding group (37).

Lower hospital costs can be achieved by reducing the length of stay in the intensive care unit. Roh et al. analyzed the length of hospital stay after a minimally invasive subtotal gastrectomy. In this study, the hospital length of stay in the early feeding group was significantly lower than that in the LOF group. However, the complication rate was not found to be higher in the EOF group (38).

In our analysis, we did not examine mortality as an outcome due to the small amount of available data, despite the fact that we planned to examine it in advance. A short-term 30-day follow-up of mortality was performed by Jang et al. (7) who found no difference in the mortality rate, however, no long-term follow-up was done in terms of this outcome. A 30-day follow-up was also carried out in the study published by Hur et al. (27), mortality as an outcome shows a long-term improving trend in the early feeding group, because the improvement of mortality indicators, such as acute phase proteins and the decreasing sepsis rate, reduce morbidity and thus mortality indicators. It can be said that the mortality rate can be indirectly reduced by using early oral feeding, which can be achieved through the reduction of morbidity factors and cannot be interpreted directly as an effect of oral feeding.

Quality of life is a very important aspect in addition to postoperative morbidities, although we could not analyze it due

to the small sample size and the high heterogeneity of the data, therefore it would be useful to measure QOL with one standard method, for example using the EORTC QLQC30 score system, in future studies.

Patients who have undergone upper GI surgery are often malnourished, which is also contributed to by the surgical metabolic stress. Weight loss and the weakening of the patient's physical condition have been shown an increased the mortality rate (39). Pre- and post-operative weight loss and body mass index have an impact on prognosis in patients with oesophageal cancer (39).

At the same time, this is also a factor, affecting the quality of life, which can be significantly improved by starting early oral feeding. Yang et al. investigated the effect of early oral feeding on the quality of life of patients who underwent minimally invasive oesophagectomy. They used Cancer-Quality of life Question-Core (QLQ-C30, version 3) and Oesophageal Cancer Module (QLQ-OES-18) questionnaires. They found that weight loss can be reduced and has a positive effect on early recovery, and can demonstrably improve the quality of life (40).

In the future, it would be necessary to widely use quality-of-life questionnaires as part of the ERAS protocol for patients undergoing upper gastrointestinal surgery. For example, Sun et al. used the EORTC QLQC30 questionnaire to assess the quality of life, it can be said that the EOF group had significantly better results compared to the LOF group (26).

Strength

We selected high-quality articles as there were only randomized controlled trials selected, therefore the risk of bias is low.

The definition of outcomes is homogenous, thereby increasing the quality.

The characteristic of patients was similar in the EOF and the LOF group.

Limitation

We were primarily interested in examining the EOF during oesophageal surgery, but unfortunately, due to the small number of RCTs, we had to combine it with gastrectomy, so in the end, we examined an integrated UGI group. Due to the rigorous criteria, a small number of cases were available. Another limitation is the averages had to be estimated in many places because it was not described precisely in the articles, and median values were not given in many places.

Mostly Asian and American articles were included, therefore the population of the patients was overwhelmingly Asian, while European and American were represented by only one article each. Thus, these results are only applicable to the European and American populations in a limited manner.

Due to the small number of cases and few studies, we did not separate the results of gastric tumor and oesophageal tumor

patients during our meta-analysis but examined them in one group.

Implication for research

Recently, more and more articles deal with the advantages of EOF, but the number of RCTs is still small. In our meta-analyses some limitations emerge, therefore further large sample size randomized controlled investigation is needed in the topic of the esophagus and gastric resection, especially in cases of minimally invasive UGI surgery. Trials should originate from distinct countries so that the results can be standardized. This is the reason why we are planning on conducting a multicentric clinical research project involving multiple Hungarian medical institutions that handle UGI surgeries.

Implication for practice

In our meta-analysis, we proved that the use of EOF has many advantages, but does not involve significant complications. It reduces the length of hospital stay and contributes to a better immune status, which in itself reduces the development of postoperative complications and contributes to a faster recovery time. Anastomotic leakage can be a dangerous complication in connection with EOF, but we could not prove this risk. All in all, we can say that EOF has negligible risk, however, it is a safe way to improve the recovery of patients.

Conclusion

Our meta-analysis is more comprehensive and accurate than before, due to rigorous criteria. In conclusion, it can be said that oral feeding started early after surgery is safe even after upper gastrointestinal surgery. Based on our results EOF does not associate with higher morbidity especially anastomotic leakage, pneumonia, wound infection, bleeding, ascites, gastrointestinal paresis, and recurrent laryngeal nerve injury. The main advantages of the EOF are the appearance of the first flatus and defecation earlier, which means the recovery time of bowel function is more rapid. The risk of rehospitalization was similar in the investigated groups, and the time of hospital stay is also shortened in the EOF, which magnetifies lower cost. Even though many studies are still needed on this topic in the future, based on our results, we recommend the usage of EOF after upper GI surgery in practice, especially within the framework of the ERAS protocol, due to its many advantages and negligible complications.

Data availability statement

The raw data supporting the conclusions of this article will be made available by the authors, without undue reservation.

Author contributions

DS contributed to conception and design of the study, including establishing the selection process, data extraction and writing of the manuscript. PM accomplished the bio-statistical analyses and the interpretation of data, contributed to the writing of the manuscript. LS coordinated the process and lectured grammarly the manuscript, contributed to the writing of the manuscript. DB contributed to the selection strategy, data extraction, contributed to the writing of the manuscript. GB coordinated the process of forming the metaanalyses, was involved in the conceptualization, contributed to the writing of the manuscript. AC contributed to data extraction, helped with the risk of bias assessment, wrote the manuscript and assisted with the data presentation, contributed to the writing of the manuscript. CP was involved in the data extraction process and the interpretation of data, contributed to the writing of the manuscript. PH contributed to the conception, helped the work with his suggestions, contributed to the writing of the manuscript. AP provided supervision and helped with the interpretation of the manuscript, contributed to the writing of the manuscript. All authors contributed to the article and approved the submitted version.

Conflict of interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest. The reviewers GV and AP declared a shared affiliation with the author PH to the handling editor at the time of review.

References

- Available at: <https://www.wcrf.org/cancer-trends/stomach-cancer-statistics/>
- Larburu Etxaniz S, Gonzales Reyna J, Elorza Orúe JL, Asensio Gallego JI, Diez del Val I, Eizaguirre Letamendia E, et al. Fistula cervical postesofagectomía: diagnóstico y tratamiento [Cervical anastomotic leak after esophagectomy: diagnosis and management]. *Cir Esp.* (2013) 91(1):31–7 (Spanish). doi: 10.1016/j.ciresp.2012.09.005
- O'Keefe SJ. A guide to enteral access procedures and enteral nutrition. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* (2009) 6(4):207–15. doi: 10.1038/nrgastro.2009.20
- Iorgulescu G. Saliva between normal and pathological. Important factors in determining systemic and oral health. *J Med Life.* (2009) 2(3):303–7.
- Pham Van B, Nguyen Thi Thanh H, Le Thi H, Nguyen Le Tuan A, Dang Thi Thu H, Dang Viet D. Nutritional status and feeding regimen of patients with esophagus cancer-A study from Vietnam. *Healthcare (Basel).* (2021) 9(3):289. doi: 10.3390/healthcare9030289
- Kehlet H, Wilmore DW. Multimodal strategies to improve surgical outcome. *Am J Surg.* (2002) 183(6):630–41. doi: 10.1016/s0002-9610(02)00866-8
- Jang A, Jeong O. Early postoperative oral feeding after total gastrectomy in gastric carcinoma patients: a retrospective before-after study using propensity score matching. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* (2019) 43(5):649–57. doi: 10.1002/jpen.1438
- R Core Team. *R: A language and environment for statistical computing.* Vienna: Scrip (2013). 201 p.
- Schwarzer G. Meta: an R package for meta-analysis. *R News.* (2007) 7(3):40–5.
- Cuijpers P, Furukawa T, Ebert DD. *Dmetar: Companion R package for the guide doing meta-analysis in R.* Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing (2022).
- Mantel N, Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Natl Cancer Inst.* (1959) 22(4):719–48.
- Robins J, Greenland S, Breslow NE. A general estimator for the variance of the mantel-haenszel odds ratio. *Am J Epidemiol.* (1986) 124(5):719–23. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a114447
- Thompson SG, Turner RM, Warn DE. Multilevel models for meta-analysis, and their application to absolute risk differences. *Stat Methods Med Res.* (2001) 10(6):375–92. doi: 10.1177/096228020101000602
- Cooper H, Hedges LV, Valentine JC. *The handbook of research synthesis and meta-analysis.* New York: Russell Sage Foundation (2019).
- Sweeting MJ, Sutton AJ, Lambert PC. What to add to nothing? Use and avoidance of continuity corrections in meta-analysis of sparse data. *Stat Med.* (2004) 23(9):1351–75; Erratum in: *Stat Med.* (2006) 25(15):2700. doi: 10.1002/sim.1761
- Luo D, Wan X, Liu J, Tong T. Optimally estimating the sample mean from the sample size, median, mid-range, and/or mid-quartile range. *Stat Methods Med Res.* (2018) 27(6):1785–805. doi: 10.1177/0962280216669183
- Wan X, Wang W, Liu J, Tong T. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. *BMC Med Res Methodol.* (2014) 14:135. doi: 10.1186/1471-2288-14-135
- Knapp G, Hartung J. Improved tests for a random effects meta-regression with a single covariate. *Stat Med.* (2003) 22(17):2693–710. doi: 10.1002/sim.1482
- Int'Hout J, Ioannidis JP, Rovers MM, Goeman JJ. Plea for routinely presenting prediction intervals in meta-analysis. *BMJ Open.* (2016) 6(7):e010247. doi: 10.1136/bmjopen-2015-010247
- Paule RC, Mandel J. Consensus values and weighting factors. *J Res Natl Bur Stand.* (1982) 87(5):377–85. doi: 10.6028/jres.087.022
- Harrer M, Cuijpers P, Furukawa TA, Ebert DD. *Doing meta-analysis with R: a hands-on guide.* Boca Raton, FL and London: Chapman & Hall/CRC Press (2021). ISBN 978-0-367-61007-4.

Publisher's note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

Supplementary material

The Supplementary Material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fsurg.2023.1092303/full#supplementary-material>.

Supplementary Figure 1
Rehospitalization.

Supplementary Figure 2
Pneumonia.

Supplementary Figure 3
Wound infection.

Supplementary Figure 4
Bleeding.

Supplementary Figure 5
Ascites.

Supplementary Figure 6
Gastrointestinal paresis.

Supplementary Figure 7
Recurrent laryngeal nerve (RLN) injury.

22. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med.* (2002) 21(11):1539–58. doi: 10.1002/sim.1186
23. Rucker G, Schwarzer G. Beyond the forest plot: the drapery plot. *Res Synth Methods.* (2021) 12(1):13–9. doi: 10.1002/jrsm.1410
24. Harbord RM, Egger M, Sterne JA. A modified test for small-study effects in meta-analyses of controlled trials with binary endpoints. *Stat Med.* (2006) 25(20):3443–57. doi: 10.1002/sim.2380
25. Viechtbauer W, Cheung MW. Outlier and influence diagnostics for meta-analysis. *Res Synth Methods.* (2010) 1(2):112–25. doi: 10.1002/jrsm.11
26. Sun HB, Li Y, Liu XB, Zhang RX, Wang ZF, Lerut T, et al. Early oral feeding following McKeown minimally invasive esophagectomy: an open-label, randomized, controlled, noninferiority trial. *Ann Surg.* (2018) 267(3):435–42. doi: 10.1097/SLA.0000000000002304
27. Hur H, Kim SG, Shim JH, Song KY, Kim W, Park CH, et al. Effect of early oral feeding after gastric cancer surgery: a result of randomized clinical trial. *Surgery.* (2011) 149(4):561–8. doi: 10.1016/j.surg.2010.10.003
28. Shimizu N, Oki E, Tanizawa Y, Suzuki Y, Aikou S, Kunisaki C, et al. Effect of early oral feeding on length of hospital stay following gastrectomy for gastric cancer: a Japanese multicenter, randomized controlled trial. *Surg Today.* (2018) 48(9):865–74. doi: 10.1007/s00595-018-1665-4
29. Mahmoodzadeh H, Shoar S, Sirati F, Khorgami Z. Early initiation of oral feeding following upper gastrointestinal tumor surgery: a randomized controlled trial. *Surg Today.* (2015) 45(2):203–8. doi: 10.1007/s00595-014-0937-x
30. Wang Q, Guo BY, Zhao QC, Yan ZD, Shang LF, Yu J, et al. Safety of early oral feeding after total laparoscopic radical gastrectomy for gastric cancer (SOFTLY): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* (2019) 20(1):384. doi: 10.1186/s13063-019-3493-2
31. Sun HB, Li Y, Liu XB, Wang ZF, Zhang RX, Lerut T, et al. Impact of an early oral feeding protocol on inflammatory cytokine changes after esophagectomy. *Ann Thorac Surg.* (2019) 107(3):912–20. doi: 10.1016/j.athoracsur.2018.09.048
32. Li X, Yan S, Ma Y, Li S, Wang Y, Wang X, et al. Impact of early oral feeding on anastomotic leakage rate after esophagectomy: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg.* (2020) 44(8):2709–18. doi: 10.1007/s00268-020-05489-z
33. Szakó L, Németh D, Farkas N, Kiss S, Dömötör RZ, Engh MA, et al. Network meta-analysis of randomized controlled trials on esophagectomies in esophageal cancer: the superiority of minimally invasive surgery. *World J Gastroenterol.* (2022) 28(30):4201–10. doi: 10.3748/wjg.v28.i30.4201
34. He H, Ma Y, Zheng Z, Deng X, Zhu J, Wang Y. Early versus delayed oral feeding after gastrectomy for gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Nurs Stud.* (2022) 126:104120. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2021.104120
35. Liu X, Wang D, Zheng L, Mou T, Liu H, Li G. Is early oral feeding after gastric cancer surgery feasible? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* (2014) 9(11):e112062. doi: 10.1371/journal.pone.0112062
36. Xin F, Mzee SAS, Botwe G, He H, Zhiyu S, Gong C, et al. Short-term evaluation of immune levels and nutritional values of EN versus PN in gastric cancer: a systematic review and a meta-analysis. *World J Surg Oncol.* (2019) 17(1):114. doi: 10.1186/s12957-019-1658-9
37. Weijs TJ, Berkelmans GH, Nieuwenhuijzen GA, Dolmans AC, Kouwenhoven EA, Rosman C, et al. Immediate postoperative oral nutrition following esophagectomy: a multicenter clinical trial. *Ann Thorac Surg.* (2016) 102(4):1141–8. doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.04.067
38. Roh CK, Son SY, Lee SY, Hur H, Han SU. Clinical pathway for enhanced recovery after surgery for gastric cancer: a prospective single-center phase II clinical trial for safety and efficacy. *J Surg Oncol.* (2020) 121(4):662–9. doi: 10.1002/jso.25837
39. Hynes O, Anandavivelan P, Gossage J, Johar AM, Lagergren J, Lagergren P. The impact of pre- and post-operative weight loss and body mass index on prognosis in patients with oesophageal cancer. *Eur J Surg Oncol.* (2017) 43(8):1559–65. doi: 10.1016/j.ejso.2017.05.023
40. Yang F, Li L, Mi Y, Zou L, Chu X, Sun A, et al. Effectiveness of an early, quantified, modified oral feeding protocol on nutritional status and quality of life of patients after minimally invasive esophagectomy: a retrospective controlled study. *Nutrition.* (2022) 94:111540. doi: 10.1016/j.nut.2021.111540

A korai, szájon keresztüli táplálás nem jelent veszélyt a felső tápcsatornai műtétek után

Becsült részvételi valószínűség szerinti párosítási tanulmány

Sindler Dóra Lili dr. ■ Papp Csenge dr.
Csontos Armand dr. ■ Szakó Lajos dr. ■ Vereczkei András dr.
Halvax Péter dr. ■ Palkovics András dr. ■ Papp András dr.

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Sebészeti Klinika, Pécs

Bevezetés: A malignus megbetegedésekben szenvedő páciensek prehabilitációjának és rehabilitációjának kiemelkedően fontos eleme a tápláltság és a fizikai állapot felmérése és nyomon követése. Az ERAS- (Enhanced Recovery After Surgery) protokoll fontos része a posztoperatív korai, szájon keresztüli táplálás megkezdése. Az e táplálási módszernek a felső gastrointestinalis traktus műtétei utáni alkalmazására vonatkozó adatok hiányosak.

Célkitűzés: Annak igazolására, hogy a korai, szájon át történő táplálás nem jelent hátrányt ebben a betegcsoportban, a Pécsi Tudományegyetem Sebészeti Klinikáján a 2020 februárja és 2022 júliusa között ilyen módon táplált betegek adatait vetettük össze egy becsült részvételi valószínűség szerinti párosítási tanulmány során, a klasszikus módon kezelt betegek adataival.

Módszer: Vizsgálatunkba olyan betegeket vontunk be, akik felső gastrointestinalis daganat miatti műtéten estek át, melynek során nyelőcsővel képzett anastomosis került kialakításra (teljes gastrectomiák és nyelőcső-resecciók). A tanulmány 50 beteget foglalt magában: 25 beteget a korai orális táplálási csoportba, míg 25 beteget a hagyományos orális táplálásban részesülő csoportba soroltunk.

Eredmények: Az orális táplálás átlagosan a korai táplálási csoportban a műtét utáni 2,09. napon, míg a késői táplálási csoportban az 5,52. napon kezdődött. A korai csoportban a posztoperatív kórházi tartózkodási idő átlagosan 8,875 nap volt, szemben a késői csoportban jegyzett 12,161 napos átlaggal ($p < 0,05$). Ugyanakkor nem volt kimutatható különbség a mortalitási rátában, illetve az anastomosisal összefüggő szövődmények előfordulásában.

Megbeszélés: Megállapítható, hogy a korai, szájon keresztüli táplálási csoportban statisztikailag szignifikáns csökkenés mutatható ki a bélműködés megindulásáig eltelt időben, a kórházi tartózkodási időt tekintve és a posztoperatív parenterális táplálás időtartamában.

Következtetés: Elmondható, hogy a korai, szájon keresztüli táplálás alkalmazása a felső gastrointestinalis traktus műtétei után is biztonságos.

Orv Hetil. 2024; 165(1): 24–29.

Kulcsszavak: nyelőcső, anastomosis, ERAS, peroralis táplálás

Early oral feeding does not pose a risk after upper gastrointestinal surgeries

Propensity score-matching study

Introduction: Assessing the nutritional and physical status of patients with malignant diseases, is an essential element in their prehabilitation and rehabilitation. Initiating early oral feeding is an important part of the Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) protocol. However, there is a lack of data regarding the application of this feeding method after upper gastrointestinal tract surgeries.

Objective: To demonstrate that early oral feeding has no disadvantages in this patient population, we compared the data of patients treated by early oral feeding method between January 2020 and July 2022 at the Department of Surgery, University of Pécs, through a propensity score-matching study, with data of patients treated by the traditional method.

Method: In our study, we included patients who underwent surgery due to upper gastrointestinal tumors with an esophageal anastomosis (total gastrectomies and esophageal resections). The study included 50 patients, 25 patients in the early oral feeding group and 25 patients in the traditional oral feeding group, with similar characteristics.

Results: Oral feeding in the early group was started 2.09 days, while in the traditional group 5.52 days after surgery on an average. The average length of hospital stay was 8.875 days in the early oral feeding group, compared to 12.161 days in the traditional oral feeding group ($p < 0.05$). However, no significant differences were observed in the mortality rate and anastomosis-related complications.

Discussion: We found that the early oral feeding group had a statistically significant reduction in the time until the return of bowel movements, the length of hospital stay, and the duration of postoperative parenteral nutrition.

Conclusion: It can be concluded that the application of early oral feeding is safe and feasible after upper gastrointestinal tract surgeries

Keywords: oesophagus, anastomosis, ERAS, oral feeding

Sindler DL, Papp Cs, Csontos A, Szakó L, Vereczkei A, Halvax P, Palkovics A, Papp A. [Early oral feeding does not pose a risk after upper gastrointestinal surgeries. Propensity score-matching study]. *Orv Hetil.* 2024; 165(1): 24–29.

(Beérkezett: 2023. szeptember 26.; elfogadva: 2023. október 21.)

Rövidítések

ERAS = (Enhanced Recovery After Surgery) a műtétek utáni felépülés gyorsítása; PSM = (propensity score matching) becsült részvételi valószínűség szerinti párosítás

A malignus megbetegedésben szenvedő páciensek prehabilitációjának és rehabilitációjának kiemelkedően fontos eleme a tápláltsági állapot felmérése és a megfelelő táplálási metódus alkalmazása. A nyelőcső-anastomosist igénylő műtéteknél az általános eljárás esetén az orális táplálás 5–7 nappal a műtét után kezdődik, addig parenteralis és egyéb enteralis úton (jejunostoma, nasogastrius szonda) történik a táplálás. Ez az eljárás azonban szemben áll a korai posztoperatív szakban megkezdett, szájon keresztüli táplálási ajánlással.

A Világégeszségügyi Szervezet szerint 2018-ban világszerte mintegy 456 000 új nyelőcső-daganatos és 923 000 új gyomorrákos esetet regisztráltak [1]. 2018-ban Magyarországon 2923 új gyomor- és nyelőcsőrákos eset fordult elő. Ezeknek a ráktípusoknak a kockázati tényezői közé tartozik a dohányzás, az alkoholfogyasztás, a helytelen táplálkozás és a *Helicobacter pylori* baktérium bizonyos törzseivel való fertőződés [2]. A prevenció stratégiák közé tartozik a dohányzás abbahagyása, az alkoholfogyasztás csökkentése, az egészséges étrend betartása.

A daganatos betegek multidiszciplináris terápiájának dinamikus fejlődése figyelhető meg az utóbbi időben [3], és a táplálásterápia új protokollrendszerének kidolgozása és bevezetése reményeink szerint elterjedve nagyban hozzájárul a további fejlődéshez.

A megfelelő táplálkozási protokoll alkalmazása javíthatja a szöveti reparációt, az immunrendszer megfelelő működését, és csökkentheti a szövődmények kockázatát [4].

Célkitűzés

Feltevésünk az irodalomban fellelhető, ilyen irányú tanulmányok eredménye alapján az volt, hogy a korai, szájon keresztüli táplálás biztonsággal alkalmazható felső tápcsatornai műtétek után is, nem növeli a mortalitási és morbiditási rátát, ugyanakkor előnyös lehet bizonyos kimenetelek szempontjából a késői orális táplálással szemben.

Módszer

Hipotézisünk bizonyítására korábban egy metaanalízist készítettünk, majd ennek eredményein felbátorodva a Pécsi Tudományegyetem Sebészeti Klinikáján 2020. február és 2022. július között ilyen módon táplált betegek adatait vetettük össze egy 'propensity score matching' (PSM-) tanulmány során a klasszikus módon kezelt betegek adataival.

A megfigyelési adatok statisztikai elemzésében a PSM olyan statisztikai egyeztetési technika, amely megkísérli megbecsülni a kezelés vagy más beavatkozás hatását a kezelést előre jelző kovariánsok figyelembevételével. A PSM csökkenteni igyekszik a zavaró változók miatti torzítást, amelyek a kezelés hatásának becsülésében találhatók meg. Ezáltal egyszerűen összehasonlíthatók a kezelésben részesülő, illetve nem részesülő egyének eredményei [5].

Ezt a módszert választottuk, mivel pontosabb vizsgálat a retrospektív tanulmányokhoz képest, ugyanakkor lehetővé teszi bizonyos kezelésekre hatékonyságának értékelését, és javítja a beavatkozás és a kontrollcsoport eredményeinek összehasonlíthatóságát. A tanulmányba azokat a betegeket vontuk be, akik a felső gastrointestinalis traktust érintő daganat miatti műtéten estek át, és részt

vettek a korai posztoperatív táplálási protokollban. Az adatokat retrospektíven gyűjtöttük.

A *korai* táplálási protokoll alkalmazásának eredményeit összehasonlítottuk az ugyanezen időszakban szintén felső tápcsatornai daganat miatt klinikánkon operált, ugyanakkor *késői* orális táplálási módszerben részesülő betegek adataival.

Néhány beteg korábban már átesett felső gastrointestinalis műtéten, és a jelenlegi statisztikák tartalmazzák a rereszekció utáni adatokat is. Ha a korai csoportban nyelési panaszok (köhögés, félrenyelés) lépnek fel, nem ajánlott azonnal megkezdeni az orális táplálás felépítését, előtte további vizsgálatokat, például nyeletéses röntgenvizsgálatot vagy endoszkópiát javasolt végezni, és annak negatív eredménye esetén kezdhető el az orális táplálás. A hagyományos táplálási módszer esetében az anastomosiselégtelenségtől tartva az orális táplálás a műtét után 5–7 napig késleltetett, addig a betegeknél *nil per os* táplálási stratégiát alkalmaznak.

A korai posztoperatív táplálás protokollját a következő módon határoztuk meg:

1. nap: szájon át 2 dl víz + parenteralis táplálás: 2000 kcal;

2. nap: szájon át 5 dl víz, tápszer (700 kcal) + parenteralis táplálás (1300 kcal);

3. nap: tápszer, kefir, joghurt, leves (2000 kcal);

4. naptól kezdve: pépes étrend.

Eredmények

Tanulmányunkba összesen 50 beteget választottunk be: 25 páciens a korai, szájon át történő táplálási csoportba, 25 beteg a hagyományos, szájon át történő táplálási csoportba tartozott. A korai orális táplálási csoportban a medián életkor 61,52 év volt (32–75 éves tartományban) 20%-os női aránnyal. Az orális táplálás megkezdése a korai csoportban átlagosan a műtét utáni 2,09. napon történt, míg a késői csoportban átlagosan az 5.52. napon.

A medián posztoperatív kórházi tartózkodás hossza átlagosan 8,875 nap volt a korai csoportban és 12,161 nap a kontrollcsoportban ($P < 0,05$). Statisztikailag szignifikáns csökkenés volt tapasztalható az első bélműködésig eltelt átlagos időben (3,88 nap a korai csoportban szemben a késői csoportra jellemző 5,56 nappal, $p < 0,05$), valamint a posztoperatív intravénás táplálásterápia átlagos időtartamában (4,8 nap a korai csoportban, míg 8,83 nap a késői csoportban, $p < 0,05$) (1. táblázat).

Statisztikailag szignifikáns csökkenést tapasztaltunk a korai csoportban a posztoperatív kórházi tartózkodás időtartamában, a bélműködés megindulásáig eltelt idő hosszában és a posztoperatív táplálásterápia időtartamában.

A korai, szájon át történő táplálás alkalmazása nem növeli olyan morbiditási faktorok előfordulásának kockázatát, mint például a légzőszervi komplikációk.

1. táblázat | A két táplálási csoport jellemzői, eredmények

	EOF	LOF
Gyomorrák	19	19
Nyelőcsőrák	6	6
Átlagéletkor	61,52	60,84
Férfi	20	20
Nő	5	5
Posztoperatív orális táplálás kezdete (nap)	2,09	5,52
Posztoperatív kórházi tartózkodás (nap)	8,875	12,161
Bélműködés megindulása (nap)	3,88	5,56
Utolsó intravénás folyadék adása (nap)	4,8	8,83

EOF = korai orális táplálás; LOF = késői orális táplálás

2. táblázat | A kimenetek összehasonlítása a két táplálási csoportban, a számok az előfordulási esetszámot mutatják

Morbiditás	EOF	LOF
Anastomosiselégtelenség	3*	1
Anastomosisgyulladás	1	0
Anastomosiszűkület	1	1
Nyirokcsorgás	1	0
Pneumonia	2	2
HTX	2	2
Reoperáció	1	2
Seroma	1	1
Hasúri tályog	0	1
ARDS	0	1
Atelectasia	0	1
Láz	0	2
Dysphagia	0	1
Halálozás	2	1

*A három esetből egy szubklinikai elégtelenségnek bizonyult, míg egy, korábban más intézetben Franz Torek-féle nyelőcsősebészeti műtéten átesett páciensnél colonpótlás történt Klinikánkon

ARDS = akut légzőszervi distressz szindróma; EOF = korai orális táplálás; HTX = Haemothorax; LOF = késői orális táplálás

Nem volt kimutatható szignifikáns különbség a halálzási rátában ($p > 0,05$), az anastomosiselégtelenségi rátában ($p > 0,05$), az anastomosisgyulladás előfordulásában ($p > 0,05$), az anastomosiszűkület vonatkozásában ($p > 0,05$) vagy a seroma jelenlétét tekintve ($p > 0,05$) (2. táblázat).

Megbeszélés

Az emberi nyál mennyiségére vonatkozó információk relevánsak lehetnek a korai posztoperatív táplálással kapcsolatos kutatások számára. Egy átlagos felnőtt naponta kb. 0,75–1,5 liter nyálat termel. Az aktuális mennyiség változhat különböző tényezőktől függően, beleértve az életkort, az étrendet, a hidratáltsági állapotot, a gyógy-

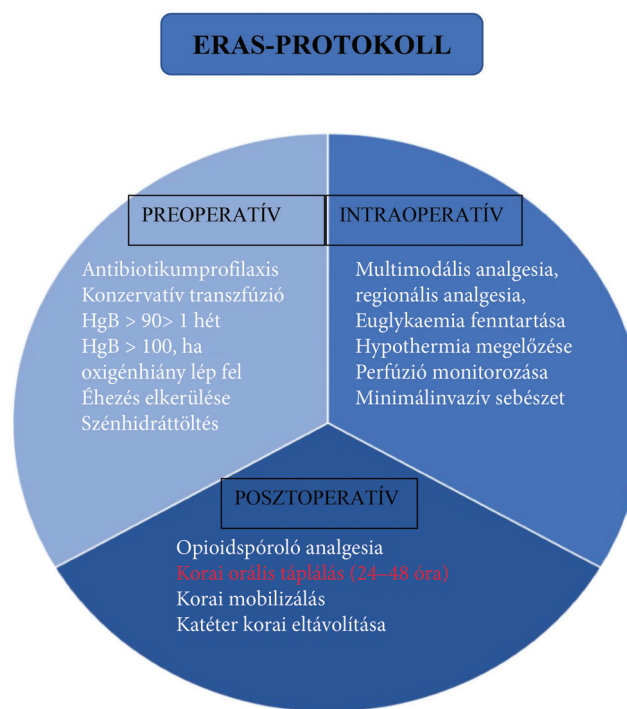
szerhasználatot és az általános egészségi állapotot. A felső gastrointestinalis műtét után a nyál lenyelése általában biztonságos, és nem okoz komplikációkat. A nyálterelés és -nyelés nem feltétlenül befolyásolja közvetlenül az anastomosis szivárgásának kockázatát a felső gastrointestinalis műtét után [6]. Ez annak a hipotézisnek az alapja, hogy ha a lenyelt nyál nem okoz komplikációkat, akkor az apránkénti orális folyadékbevitel sem vezet anastomosiselégtelenséghez. Az ERAS- (Enhanced Recovery After Surgery) protokoll olyan stratégiákat tartalmaz a táplálkozás és a dehidratáció kezelésére, amelyek támogatják a gyógyulást, és csökkentik a szövődmények kockázatát. Az ERAS Study Groupot 2003-ban alapították Stockholmban annak érdekében, hogy javítsák a sebészeti ellátás minőségét – ez jelentős hatást gyakorolt a gastrointestinalis sebészeti ellátás megközelítésére. Az ERAS evidenciaalapú megközelítés, melynek célja a betegellátás optimalizálásával a kimenetek javítása a perioperatív időszak különböző tényezőinek módosításával, ideértve a posztoperatív táplálást is [7].

Az ERAS-protokollt a nagyobb sebészi beavatkozáson átesett betegek korai felépülésének elősegítésére fejlesztették ki, és olyan beavatkozásokat tartalmaz, amelyek enyhítik a műtéti stresszt, fenntartják a fiziológiai szervfunkciókat, és felgyorsítják a rehabilitációt, a műtéttel összefüggő elemekre (éhezés, szövetkárosodás, vérzés, hypothermia, fájdalom, hypoxia, ileus) összpontosítva [8] (1. ábra).

Az ERAS-irányelvek szerint az időben (a műtétet követően a lehető leghamarabb) elkezdett peroralis táplálás általában ajánlott az eredmények javítása és a szövődmények csökkentése érdekében. Fontos megjegyezni, hogy a posztoperatív orális táplálás megkezdésének időzítése egyénre szabott kell hogy legyen, és az orális táplálás megkezdéséről a beteg igényeinek figyelembevételével egy gondozócsapat bevonásával kell dönteni. Az ERAS alkalmazása az alsó gastrointestinalis traktus műtétein átesett betegeknél széles körben elfogadott, azonban az emésztőrendszer felső traktusát érintő resecciók esetében még nem terjedt el teljes mértékben [9].

Az emésztőrendszeri daganatok sebészeti kezelésének legmodernebb megközelítése a minimálinvazív technika alkalmazása mind a nyelőcső-, mind a gyomorműtétek során, amely felgyorsítja a rehabilitáció folyamatát, és csökkenti a kórházi tartózkodási időt. Ezeket a beavatkozásokat minimálinvazív technikákkal, például laparoskopópiával vagy robotasszisztált technikákkal végzik, hiszen számos előnnyel bírnak a nyitott műtétekkel szemben, ideértve a kisebb posztoperatív fájdalmat, a gyorsabb felépülést, a csökkent vérvesztéséget és az alacsonyabb morbiditási rátát [10]. Robotasszisztált nyelőcsőműtétek a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központjának Sebészeti Klinikáján is zajlanak, például achalasia miatt, melyek kimutatható előnyökkel járnak a laparoskopópos beavatkozásokkal szemben [11].

Míg azonban a minimálinvazív nyelőcsőműtétek előnyeinek egyértelmű és általánosan elfogadott bizonyíté-



1. ábra | Az ERAS- (Enhanced Recovery After Surgery) protokoll
HgB = hemoglobinn

ka van, a minimálinvazív gyomorműtétek tanulmányok alapját képezik, mert e műtétek előnyeit még nem igazolták minden kétséget kizáróan. Egy 2022-ben publikált, korai és késői, szájon keresztüli táplálási metódus összehasonlító tanulmány szerint a minimálinvazív nyelőcsőműtétek elvégzése mellett a korai, szájon keresztüli táplálás biztonsággal alkalmazható. A *Fransen és mtsai* által végzett vizsgálatba 85 páciens vontak be [12]. A korai orális táplálási csoport tagjai már a műtét napján, szájon át fogyaszthattak vizet, melynek mennyiségét fokozatosan növelték, míg a késői csoportba tartozók *per os* csupán az 5. posztoperatív napon kezdtek folyadékot fogyasztani. Az elsődleges kimenetelként meghatározott kórházi tartózkodási idő és a bélműködés megindulásáig eltelt idő vizsgálata során azt találták, hogy szignifikáns különbség mutatkozik a két csoport eredményei között a korai orális táplálási csoport javára. Az elemzésben a korai orális táplálási csoportba tartozó betegek esetében szignifikánsan rövidebb idő telt el a bélműködés megindulásáig (medián 6 vs. 7 nap), és rövidebb volt a kórházi tartózkodás időtartama (medián 7 vs. 8 nap) a kontrollcsoporthoz képest. A munkacsoportunk által végzett vizsgálatban ezeket a kimeneteket tekintve szintén szignifikánsan időkülönbség figyelhető meg a két csoport eredményei között. A posztoperatív kórházi tartózkodási időt tekintve a korai csoportban kimutatható átlagolt 8,875 nap és 12,161 nap a kontrollcsoportban ($p < 0,05$) szignifikáns különbség. Statisztikailag szignifikáns csökkenés tapasztalható a bélműködés megindulá-

sáig eltelt időben is (3,88 nap a korai csoportban, szemben az 5,56 nappal a késői csoportban, $P < 0,05$).

A 2022 februárjában *He és mtsai* által publikált metaanalízisben 12 tanulmány eredményeit vizsgálták: a tanulmány célja a korai orális táplálás alkalmazásának vizsgálata volt a késői táplálással szemben, a felső gastrointestinalis traktus műtétén átesett betegek esetén [13]. Elsődleges végpontként a kórházi tartózkodási idő hosszát és a bélműködés megindulásáig eltelt időt határozták meg. Mindkét kimenetel esetén szignifikánsan jobb eredményeket hozott a korai orális táplálás alkalmazása, szemben a késői, szájon át történő táplálással. Másodlagos végpontként anastomosissal összefüggő morbiditási mutatók és egyéb szövődmények megjelenését vizsgálták, mint például a pneumonia. A korai csoportba tartozó páciensek körében a pneumonia előfordulási arányát kisebbnek találták, míg az anastomosissal kapcsolatosan nem mutatkozott szignifikáns különbség a morbiditási mutatók prevalenciáját tekintve.

A munkacsoportunk által készített és 2023 májusában megjelent metaanalízis szintén arra az eredményre jutott, hogy gyomor- és nyelőcső-daganatos páciensek esetén biztonsággal alkalmazható a korai peroralis táplálás, és bizonyos kimenetelek tekintetében előnyösebb, mint a hagyományos táplálási protokoll alkalmazása [14]. Saját eredményeinkhez hasonlóan a *Wang és munkacsoportja* nevéhez köthető vizsgálat szintén előnyösnek találta a korai, szájon keresztüli táplálás alkalmazását. A teljes laparoszkópos radikális gastrectomián átesett betegek korai táplálásban részesültek, vagy késleltetett orális táplálást kaptak. Végül 51 beteg került a korai csoportba és 49 a késleltetettbe [15]. A posztoperatív kórházi tartózkodás a korai csoportban szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a késői csoportban ($5,18 \pm 1,47$ nap vs. $6,18 \pm 2,46$ nap, $p = 0,016$). Ezenkívül az első flatus (10,3 óra) és a székletürítés (12,7 óra) idejének csökkenése volt megfigyelhető a korai csoportban a késői csoporthoz képest, de ez nem volt statisztikailag szignifikáns. Eközben a posztoperatív szövődmények tekintetében nem volt szignifikáns különbség a két csoport között.

A korai, szájon át történő táplálás előnyöket nyújt a nyelőcső- és gyomorrákműtétén átesett betegek számára. Rövidíti a kórházi tartózkodási időt és az első bélmozgásig eltelt időt anélkül, hogy növelné a szövődmények kockázatát. Ráadásul a korai, szájon át történő táplálás elősegíti a gyorsabb felépülést, és lehetővé teszi a kórházból történő korábbi elbocsátást. Ezek az eredmények rámutatnak arra, hogy a korai, szájon át történő táplálás biztonságos és költséghatékony megközelítést jelent a gastrointestinalis műtétek során [16, 17].

Megállapítható, hogy a kórházi tartózkodás idejének csökkentésével annak költsége is jelentősen redukálható a korai, szájon keresztüli táplálás alkalmazásával, amit *He és mtsai* is igazoltak (MD: $-4,21$, $p < 0,001$) [13]. *Liu és mtsai* szintén azt találták, hogy a korai, szájon keresztüli táplálás csökkentheti a kórházi tartózkodás költségeit

($p = 0,014$) [18], melyben *Wang és mtsai* körülbelül 2000 jüan (300 USD) különbséget becsültek [15].

Az egyik fontos elem a kórházi tartózkodási idő csökkentésében és ezáltal az anyagi terhek mérséklésében az intenzív osztályon töltött idő rövidülése, amely a korai, szájon keresztüli táplálás korai megkezdésével megvalósítható a később kezdett táplálás csoportjához képest [19].

Összességében elmondható, hogy jelenleg még nincs robusztus evidencia a korai orális táplálás és az ERAS-protokoll biztonságos és hatékony alkalmazására felső gastrointestinalis műtétek során. Tanulmányunk célja a témában hazánkban elsőként annak igazolása volt, hogy a felső gastrointestinalis traktus malignus betegségei miatt végzett műtétek után is biztonsággal alkalmazható a korai, szájon keresztüli táplálás. A tanulmány retrospektív volt, és kis betegmintát vettünk figyelembe. További multicentrikus, randomizált tanulmányokra van szükség nagyobb betegcsoportokkal és hosszabb távú követéssel annak a megállapításunknak a megerősítésére, hogy a korán elkezdett orális táplálás alkalmazása biztonságos és hatékony a felső gastrointestinalis műtétek után.

Következtetés

Eredményeink alapján elmondhatjuk, hogy a korai, szájon keresztüli táplálás pozitív változást hoz a felső gastrointestinalis műtétén átesett betegek ellátásának protokolljában. Fontos eredmény továbbá, hogy a halálozás és az anastomosiselégtelenség száma nem nőtt a hagyományos protokollhoz viszonyítva. A betegek korábbi felépülése, rövidebb kórházi tartózkodása, életminősége és jólléte javult a korai táplálásnak köszönhetően.

Összességében úgy véljük, hogy ezen eredmények alapján érdemes nagyobb, kiterjedtebb tanulmányt indítani, amely azonosítja a betegek gyorsabb felépülését támogató tényezőket, és új protokollrendszer kiépítését célozza.

Anyagi támogatás: A szerzők a cikk megírásáért, publikálásáért, annak tartalmi anyagáért sem anyagi, sem egyéb támogatásban nem részesültek.

Szerzői munkamegosztás: S. D. L.: Vizsgálat lefolytatása, a kézirat megszövegezése. P. Cs.: Vizsgálat lefolytatása, a vizsgálati dokumentáció elkészítése. Cs. A.: A vizsgálati dokumentáció feldolgozása. Sz. L.: A vizsgálati protokoll kidolgozása. V. A.: A kézirat megszövegezése. H. P.: Vizsgálat lefolytatása, adatgyűjtés. Palkovics A.: Vizsgálat lefolytatása, a táblázatok elkészítése. Papp A.: A hipotézis kidolgozása, a vizsgálat vezetése, a kézirat megszövegezése. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekeltségek: A szerzőknek a cikk tárgyával, illetve annak szereplőivel kapcsolatban anyagi érdekeltségeik nincsenek.

Irodalom

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68: 7–30.
- [2] National Cancer Registry. [Nemzeti Rákregiszter.] Available from: <https://onkol.hu/nemzeti-rakregiszter/> [accessed: Oct 10, 2023]. [Hungarian]
- [3] Horváth ÖP, Papp A, Cseke L, et al. Changes in surgical principles as a result of modern, effective, perioperative oncological treatments. [A sebészeti elvek változása a modern, hatékony, perioperatív onkológiai kezelések következményeként.] *Orv Hetil.* 2022; 163: 544–550. [Hungarian]
- [4] Pham Van B, Nguyen Thi Thanh HA-O, Le Thi H, et al. Nutritional status and feeding regimen of patients with esophagus cancer. A study from Vietnam. *Healthcare* 2021; 9: 289.
- [5] Neulinger Á. Propensity score matching in the evaluation of marketing programs. [Becsült részvételi valószínűség szerinti párosítás a marketingprogramok értékelésében.] *Statisztikai Szle.* 2012; 90: 867–877. (Hungarian)
- [6] Iorgulescu G. Saliva between normal and pathological. Important factors in determining systemic and oral health. *J Med Life* 2009; 3: 303–307.
- [7] Kehlet H, Wilmore DW. Multimodal strategies to improve surgical outcome. *Am J Surg.* 2002; 183: 630–641.
- [8] Brindle ME, McDiarmid C, Short K, et al. Consensus guidelines for perioperative care in neonatal intestinal surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *World J Surg.* 2020; 44: 2482–2492.
- [9] Stenberg E, Dos Reis Falcão LF, O’Kane M, et al. Guidelines for perioperative care in bariatric surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society recommendations. A 2021 update. *World J Surg.* 2022; 46: 729–751.
- [10] Szakó L, Németh D, Farkas N, et al. Network meta-analysis of randomized controlled trials on esophagectomies in esophageal cancer. The superiority of minimally invasive surgery. *World J Gastroenterol.* 2022; 28: 4201–4210.
- [11] Papp A, Palkovics A, Sindler DL, et al. Robotic-assisted laparoscopic Heller–Dor’s cardiomyotomy and fundoplication for achalasia. [Achalasia miatt végzett robotasszisztált laparoszkoós cardiomyotomia és fundoplicatio (Heller–Dor-műtét).] *Orv Hetil.* 2023; 164: 542–547. [Hungarian]
- [12] Fransen LF, Janssen TH, Aarnoudse M, et al. Direct oral feeding after a minimally invasive esophagectomy: a single-center prospective cohort study. *Ann Surg.* 2022; 275: 919–923.
- [13] He H, Ma Y, Zheng Z, et al. Early versus delayed oral feeding after gastrectomy for gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Nurs Stud.* 2022; 126: 104120.
- [14] Sindler DL, Mátrai P, Szakó L, et al. Faster recovery and bowel movement after early oral feeding compared to late oral feeding after upper gastrointestinal tumor resections: a meta-analysis. *Front Surg.* 2023; 10: 1092303.
- [15] Wang Q, Yang KL, Guo BY, et al. Safety of early oral feeding after total laparoscopic radical gastrectomy for gastric cancer (SOFTLY-1): a single-center randomized controlled trial. *Cancer Manag Res.* 2019; 11: 4839–4846.
- [16] Deng H, Li B, Qin X. Early versus delay oral feeding for patients after upper gastrointestinal surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer Cell Int.* 2022; 22: 167.
- [17] Shoar S, Naderan M, Mahmoodzadeh H, et al. Early oral feeding after surgery for upper gastrointestinal malignancies: a prospective cohort study. *Oman Med J.* 2016; 31: 182–187.
- [18] Liu X, Wang D, Zheng L, et al. Is early oral feeding after gastric cancer surgery feasible? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE* 2014; 9: e112062.
- [19] Weijs TJ, Berkelmans GH, Nieuwenhuijzen GA, et al. Immediate postoperative oral nutrition following esophagectomy: a multi-center clinical trial. *Ann Thorac Surg.* 2016; 102: 1141–1148.

(Sindler Dóra Lili dr.,
Pécs, Kisfaludy S. u. 2. TT/18., 7621
e-mail: lilisindler@gmail.com)

„*Mane petas montes, medio nemus, vespera fontes!*”
(Reggel a hegyekbe, délben az erdőbe, este a folyóhoz menj!)