

A posztoperatív C-reaktív-fehérje megbízható markere a radikális cystectomy és újhólyag-képzést követő szövődmények kialakulásának?

Kertész László Róbert dr., Kovács Lukács dr., Vrecenár László dr.,
Mózes Tibor dr., Buzogány István dr., Beöthe Tamás dr.

Péterfy Sándor Utcai Kórház, Urológia Osztály, Budapest (osztályvezető: Buzogány István dr.)

Levelezési cím:
Kertész László Róbert dr.
Péterfy Sándor Utcai Kórház,
Urológia Osztály
1076 Budapest,
Péterfy Sándor u. 8–20.
E-mail: kertesz.laszlo.r@gmail.com

ÖSSZEFOGLALÁS

Bevezetés: Az izominvazív TCC kuratív terápia lehet hólyagprezerváló kemoirradiáció, amely a maximális endoszkópos tumoreltávolítást követően, vagy az endoszkópos műtéttel kombinálva trimodális terápiaként történhet. A radikális hólyageltávolítás a másik út, amikor a daganatos hólyagot, a regionális nyirokcsomók kiterjesztett eltávolításával és leggyakrabban bél felhasználásával történő vizeletelatereléssel kombináltan kell elvégezni. A szerzők az utóbbi a betegek számára nagy megterhelést jelentő beavatkozások alkalmával vizsgálták az előforduló gasztrointesztinális komplikációk lehetséges prediktorait, azok egymáshoz viszonyított, megbízhatóságát különös tekintettel a C-reaktív-proteinre.

Anyag és módszer: A feldolgozott időszakban történt 254 radikális cystectomy közül 51 beteg került bevonásra a vizsgálatba. A beválasztás feltételei: Bricker- vagy Studer-hólyagképzés, medián laparotomia. A kizárási kritériumok a gyulladás, fertőzés, valamint a nem szteroid gyulladáscsökkentők és folyamatos antibiotikum-szedés voltak. A részletes tájékoztatást követően a belegyező betegeknek az operáció előtt, valamint operáció után az 1., 3., 6., 9., 14. napon a 3., 9. hónapban és évenként egészen az 5 éves túlélésig megtörtént a szérumszint CRP, WBC, TNF α , szolubilis TNF α -receptor I., IL-6, *in vitro* TNF α - és PGE2-szint meghatározása. Jelenleg a monitorozott összes paraméter közül a CRP- és WBC-szint változását vizsgáltuk és hasonlítottuk össze a nonszeptikus, septicus és anasztomózis-elégtelen – leakage – (AL) csoportok esetében, mint a szövődemény kialakulásának lehetséges és biztonságos prediktorát.

Eredmények: A vizsgálatba bevont betegek esetében 5 betegnél vékonybélvarrat-elégtelenség fordult elő. Az említett eltérések kialakulásának mediánja a posztoperatív 15. napra esett. A CRP-szint emelkedése minden esetben megbízhatóan jelezte a nemkívánatos eseményt, szinkronban a hat ugyancsak vizsgált és szignifikánsnak bizonyult szérumszint paraméter a WBC, TNF α , szolubilis TNF α -receptor I., IL-6, *in vitro* TNF α és PGE2 szintjének változásával. A szérumszint CRP-szintek mind-

Is postoperative measured CRP a reliable marker of anastomotic leakage following radical cystectomy and urinary diversion?

SUMMARY

Introduction: The standard therapy for patients with muscle-invasive bladder cancer is radical cystectomy with extended lymphadenectomy and urinary diversion. As alternative procedure organ-preserving surgical procedures have been established to radical surgery. Trimodal therapy consisting of maximal TURB, radiation therapy, chemotherapy, an effective treatment for selected patients with muscle-invasive bladder cancer that allows for preservation of the urinary bladder.

Aims: The main objective of this study was to help predict the risk of small intestinal anastomotic insufficiency following cystectomies with ileal conduit urinary diversion or orthotopic neobladder formation by monitoring serum CRP, WBC levels.

Methods: In checked period 254 radical cystectomies was done on urology department of Peterfy Hospital. 51 patients from these patients were enrolled in this study. Serum IL-6, TNF α , Soluble TNF α receptor I. were measured from sera, by ELISA and HS ELISA kits. Serum CRP and WBC counts identified by standard laboratory methods. Statistical analysis was performed by IBM SPSS statistics 23.

Results: From the enrolled patients five patients were diagnosed with small intestinal anastomotic leakage (AL) The developed infections' median time were on the postoperative 15th day. (POD15). The notable elevation of the serum CRP on the second postoperative week could predict the anastomotic leakage. When comparing the AL and nonseptic subgroups statistically significant differences were found on WBC counts on day 6, 9 and 14. Between the septic and AL groups, a significant difference was found in WBC counts

három csoportban párhuzamosan változtak a post op. 12-13. napig, ahol az anasztomózis-elégtelen csoport CRP-je szignifikánsan a másik két csoport fölé emelkedett.

Következtetés: A CRP változásának monitorizálása, akár önmagában is képes lehet az anasztomózis-elégtelenség, vagy a beteg sorsát markánsan befolyásolni képes szövődmények előre jelzésére. Egyszerű, a hétköznapi rutinszerűen alkalmazható vizsgálat, amely által csökkenthető a szövődmények súlyossága, a hospitalizáció, valamint a mortalitás. A CRC-műtétek szövődményeit vizsgáló tanulmányok alapján a CRP a posztoperatív szepikus események megfelelő markere, sőt az anasztomózis-elégtelenség prediktorának is tekinthető.

KULCSSZAVAK

IL-6, TNF α , SZOLUBILIS TNF α -RECEPTOR I., ANASZTOMÓZIS LEAKAGE, HÚGY-HÓLYAGDAGANAT

on day 6 and 9. The hospitalization period was significantly longer in the anastomotic leakage group than in the other 44 patients.

Conclusion: Monitoring the changes of CRP is a helpful predictor of small intestinal anastomotic insufficiency following cystectomies with ileal conduit urinary diversion or orthotopic neobladder. Based on studies of colorectal surgeries complications, and our study the elevated serum CRP could be a marker of postoperative septic complications, moreover of anastomosis insufficiency.

KEYWORDS

IL-6, TNF α , SOLUBLE TNF α RECEPTOR I., ANASTOMOTIC LEAKAGE, URINARY BLADDER CANCER

Bevezetés

A radikális cystectomy, az egyik lehetséges standard kezelési forma az izominvazív hólyagtumor véglegesnek tekintendő megoldásában. Az tumoros hólyag radikális eltávolítása a regionális nyirokcsomók kiterjesztett blokk-disszekciójával és legtöbbször bél felhasználásával történő vizeletdeviációval nagy megterhelést jelent a betegek számára, igen hosszú műtéti idővel jár. Szakmai megfontolások, lehetőség, illetve a beteggel történő megbeszélés alapján a vizelet deviálására Bricker-szerinti ileumconduit-képzést, vagy Studer-szerinti új-ileumhólyag-képzést végeztünk. Az átlagosan 6 órás műtétek a betegek számára rendkívül nagy megterheléssel járnak és a posztoperatív időszakban is számos nehézség merülhet fel. A vizeletdeviáció után, kialakuló bél, vagy uréter-bél anasztomózis elégtelensége szepikus szövődményeket, lokalizált, vagy diffúz peritonitist okozhat, növelve a műtéti morbiditást és mortalitást. Az anasztomózis-elégtelenség kezelésében, döntő a típusos jelek és tünetek (pl. defencc, láz, tachycardia) időben történő felismerése, a konzervatív kezelés, valamint a reoperáció megfelelő mérlegelése.

Sebészi beavatkozások

A húgyhólyagban felfedezett hólyagtumor esetében elsődlegesen végzendő beavatkozás az endoszkópos transurethralis reszekció (TUR). Amennyiben a szövettani vizsgálat felszínes transitionális sejtis karcinómát igazol, ez kemoterápiás hólyaginstallációt követően kuratív terápia lehet. Amennyiben a TUR során magas kockázatú, izominvazív tumor igazolódik, a reszekció önmagában nem lehet a végleges kezelés, viszont döntő fontosságú a szövettani diagnózis és a korrekt stádiumbesorolás szempontjából.

A vizsgálatba bevont összes betegnek (51) legalább egy, vagy több transurethralis reszekciója történt, a kuratív kezelést, azaz radikális cystectomiát kismedencei lymphadenectomiát és a vizeletdeviációt megelőzően.

A radikális cystectomiát követően amennyiben a vékonybelek állapotának felmérése alapján nem volt kivitelezhető új eredeti helyére ültetett hólyag képzése, vagy a Bricker-szerinti ileumconduit kialakítása, uretero-uretero-cutaneostoma történt. A műtéteket alsó medián laparotomiából végeztük. A terminális vékonybélszakasz kirekesztését követően a bélfolytonosság helyreállítása minden esetben gépi varratsorral történt. A Bricker-szerinti conduitképzés során 15-20 cm-es vékonybélszakasz került kirekesztésre a subterminalis ileumból. Az uréterek anasztomózisa a proximális végre került, a distalis vég ileo-cutaneostoma formájában a jobb oldali crista ilei és a köldök közötti 1/3-2/3 távolságban a rectus izom mindkét fasciával határolt területén keresztül került kiültetésre. A Studer-szerinti orthotop hólyag képzése során 45-50 cm-es bélszakasz került kirekesztésre, amelyből a detubularizálást követően az orális végen 10-15 cm-s antireflux „kéményt” a további részekből egy közel gömbalakú hólyagot képeztünk. Az urétereket az orális végre, míg a húgycsövet az újhólyag legalacsonyabb pontjára szájaztattuk. A Studer-szerinti deviáció előnye, hogy a vizelet az eredeti húgycső-nyíláson keresztül távozik per vias naturales (3).

A több órás megterhelő műtét miatt gyakran hosszabb lábadozási időre van szükség, az esetleges posztoperatív szövődmények miatt. A szövődmények osztályozására Clavien–Dindo-beosztást használtuk.

Anyag és módszer

2009. január 1-jétől 2018. december 31. között a Péterfy Sándor Utcai Kórház Urológia Osztályán izominvazív húgyhólyag-karci-

nóma miatt 254 radikális cystectomya történt. Vékonybél felhasználásával végzett vizeletdeviációval operált betegek közül 51 került beválasztásra vizsgálatunkba. A kizárási kritériumok a preoperatív felfedezett gyulladás, fertőzés, valamint a nem szteroid gyulladáscsökkentők szedése és/vagy folyamatos antibiotikumszedés voltak. Azon betegek, akiknél fertőzés, gyulladás, klinikailag szignifikáns infekció állt fent, azoknál csak annak szanálását követően, vagy célzott metafilaxis mellett operáltuk meg, de ezen beteganyag nem került bele a kutatásunkba. A betegek fájdalomcsillapítás gyanánt a szokásos nonszteroid gyulladásgátlók helyett Tramadolt kaptak, a citokinszintek befolyásolásának elkerülése végett. A részletes tájékoztatást követően beleegyező betegeknek az operáció előtt, valamint operáció után az 1., 3., 6., 9., 14. napon 3., 9. hónapban és évenként egészen az 5 éves túlélésig történt szérumszint CRP és WBC, TNF α , szolubilis TNF α -receptor I., IL-6, *in vitro* TNF α - és PGE2-szint monitorizálás. A mediátor szintek meghatározása szérumból és az *in vitro* mintából HS ELISA vagy ELISA Kit segítségével történt (8).

Mintavétel és mérések

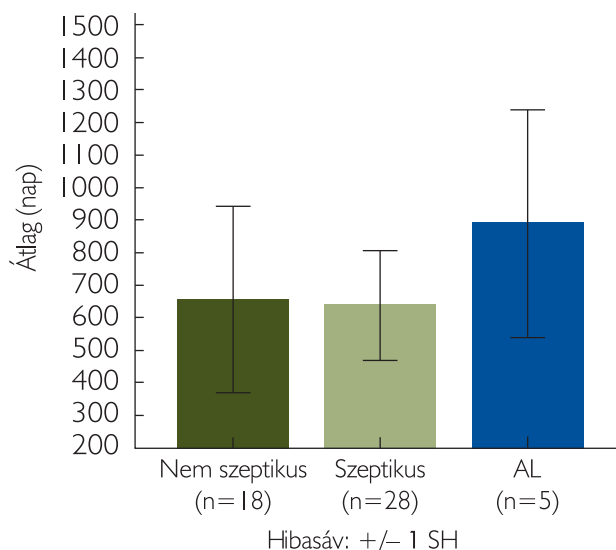
A monitorozott összes paraméter közül a CRP- és WBC-szint változását hasonlítottuk össze a nonszeptikus (NS), septicus (S) és anasztomózis-elégtelen – leakage – (AL) csoportok esetében, mint a szövődmény kialakulásának lehetséges és biztonságos prediktorát. A nonszeptikus csoportba 18, a septicusba 28 beteget soroltunk, amelyekhez az AL is tartozik. A tünetek súlyossága miatt az AL-csoportot külön választottuk a septicus csoporttól, itt 5 beteg szerepelt. A septicus betegek alatt értjük azt a csoportot, akiknél valamilyen posztoperatív fertőzés alakult ki, amit tünetek, illetve laborparaméter-eltérések támasztottak alá. A nonszeptikus csoportba sorolt betegeknél posztoperatív fertőzőes szövődményt nem észleltünk. A fehérvérsejt- és CRP- és citokinmérések korházunk laboratóriumában készültek a labor protokolljának megfelelően.

Statisztikai analízis

A statisztikai adatok feldolgozásában Microsoft Excel és IBM SPSS statistics 23 programokat használtunk. Leggyakrabban a Mann–Whitney-vizsgálatot végeztük a csoportok közti különbségek felbecsülésére. A statisztikai szignifikancia határértéke $p=0,05$ vagy kevesebb volt az összes vizsgálatban.

Eredmények

A műtét során a radikális cystectomiát követően 40 betegnek Bricker-, valamint 10 betegnek Studer-szerinti hólyagpótlás történt. Függetlenül a hólyagképzés típusától a műtét átlag időtartama 360 perc (300–480 perc a Bricker, 360–420 perc a Studer-szerinti újhólyag) volt. Az átlag vérvesztés 800 ml (300–2500 ml) a Bricker, 650 ml (500–1000 ml) a Studer-szerint végzett műtétek során. A páciensek átlagéletkora 63 év volt. A műtét utáni 30 napban 51 betegből 33-nál észleltünk valamilyen posztoperatív nosocomialis fertőzést, ami 35 esetet



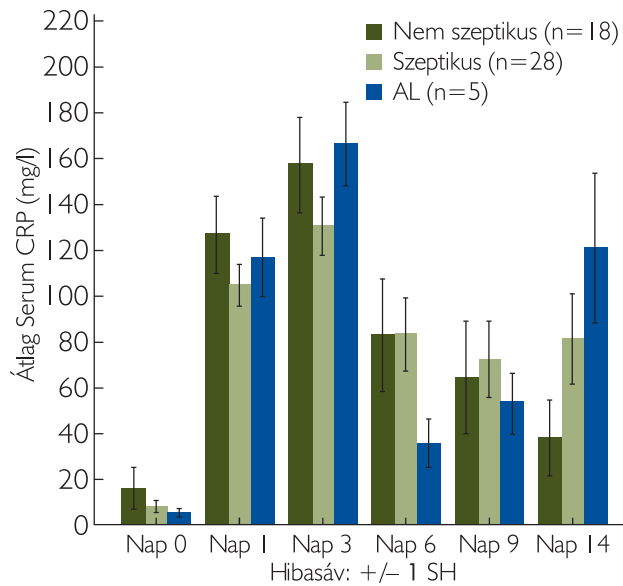
1. ÁBRA: AZ ELSŐ HAEMATURIA ÉS A VÉGLEGES MŰTÉTI MEGOLDÁS (RC) KÖZÖTT ELTELT IDŐ NEM SEPTIKUS (NS) ÉS SEPTIKUS (S), VALAMINT AZ AL-CSOORTBAN

jelentett (12 húgyúti infekció, amiből 2 akut pyelonephritis volt). Tizenegy sebfertőzést, 5 peritonist, 3 bacteraemiát, 2 pneumóniát és 2 Clostridium difficile enteritist észleltünk. Volt olyan beteg, akinek nem csak egy fajta fertőzőes attackja történt. Az infekció diagnosztizálásának medián ideje a posztoperatív 10. nappal esett. Bricker-műtétet követően 62%-ban Studer-műtét után 80%-ban észleltük a fent említett fertőzőes valamelyikét. A 33-ból 5 betegnél jelentkezett vékonybélvarrat-elégtelenség, amelynek medián ideje a 15. posztoperatív nappal volt tehető.

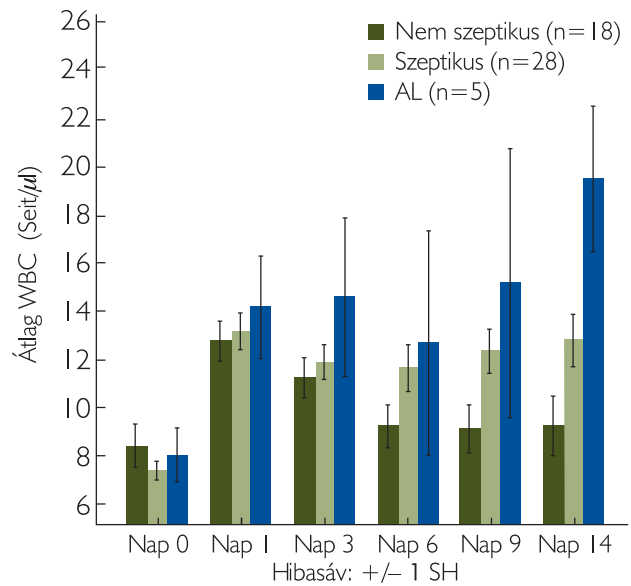
Az NS- és az S-csoport esetében azonos, míg az AL-csoportban szignifikánsan hosszabb idő telt el a betegség felismerését jelentő első haematuria és a végleges megoldás között (1. ábra).

Mindhárom NS-, S-, AL-csoport CRP-értékei a harmadik poszt op. napig párhuzamosan változtak. Az NS-csoport szérumszintjei a második posztoperatív héten fokozatosan csökkentek, a septicus betegek eredményei a hatodik napi értéken stagnáltak, míg a szérumszint CRP tekintetében a három közül az AL-csoport értékei voltak a legalacsonyabbak. A 6. nap után ugyanezen csoportban nagyléptékű növekedés következett be a második hét végére mutatva a legmagasabb értékeket. A 14. napon az AL-csoport CRP-értékei statisztikailag szignifikánsan a nonszeptikus csoport fölé emelkedtek (2. ábra).

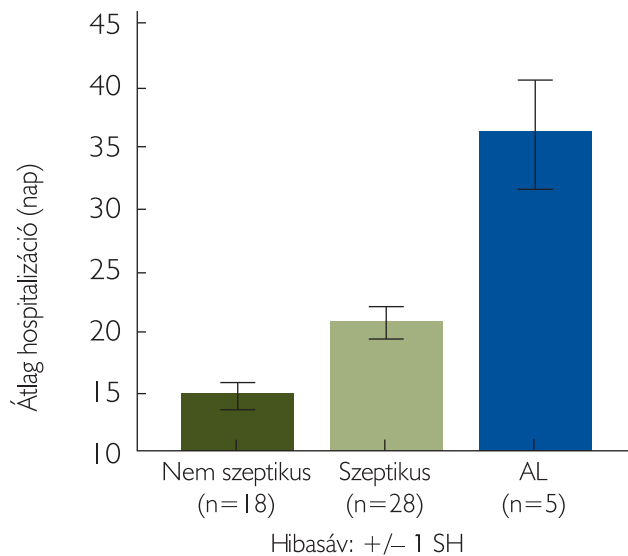
A műtétet követően az első 24 órában a fehérvérsejtszám minden páciens esetében másfél-kétszeresére emelkedik. Ahogy az várható az NS-csoport fehérvérsejtszáma a megduplázott értéket követően folyamatosan csökkent a második hét végére, amikor elérte a kiindulási állapotot. Az S-csoport esetében, a folyamatosan támadó fertőző ágensek miatt az első naphoz hasonló magas értékeket láttunk a megfigyelési periódus végéig. A Mann–Whitney U-teszt eredményei a WBC-változás tekintetében szignifikanciát mutattak az NS- és az AL-csoport között a 6., 9. és 14. napon $p=0,028$, $p=0,014$ és $p=0,021$.



2. ÁBRA: A CRP VÁLTOZÁSAI A POSZTOPERATÍV IDŐSZAKBAN



3. ÁBRA: A WBC VÁLTOZÁSAI A POSZTOPERATÍV IDŐSZAKBAN



4. ÁBRA: A HOSPITALIZÁCIÓ IDEJE

Az S- és az AL-csoport értékeit a 6. és 9. napon összehasonlítva szintén szignifikáns eltérést észleltünk a fehérvérsejtszám változásában az AL-csoport rovására $p=0,045$, és $p=0,037$ szignifikanciaszinttel (3. ábra).

A hospitalizáció idejét megvizsgálva statisztikailag szignifikáns különbség volt mérhető az NS- és S- ($p=0,002$), az NS- és AL- ($p=0,0003$), de még az S- és AL- ($p=0,001$) csoportok kórházi tartózkodása között (4. ábra).

Megbeszélés

Nunzio CD. és Patidar, N. tanulmánya alapján cystectomiát követően a hematológiai szövődmények a leggyakoribbak, ame-

lyet a fertőzéses és gasztointesztinális komplikációk követnek összességében 12-18%-ban (6, 7).

A különböző stádiumú izominvazív húgyhólyagrakban szenvedő betegeknek nagy része több alkalommal esett át TUR-műtéten, a végleges radikális megoldást megelőzően. A hosszabb várakozási idő magába foglalja a szóródás lehetőségét, amellyel már az immunrendszer nem tud megbirkózni. Vizsgálatunkban az 5 AL-beteg esetében másfélszer hosszabb várakozási idő telt el a végleges radikális megoldásig, mint a másik két csoportban, ami akár magyarázhatja a rosszabb eredményességet esetükben.

Az AL-csoport második héten megfigyelhető, nagyléptékű szérum CRP-emelkedése erős anasztomózis-prediktor lehetne, azonban az abszolút értékeket figyelembe véve, az egyéb szeptikus komplikációkkal diagnosztizált betegektől nem különül el szignifikánsan.

Bilgin és munkatársai colorectalis műtétet követő harmadik napon, szignifikánsan magasabb procalcitonin- és CRP-értékeket találtak az esetükben előfordult 7 anasztomózis-elégtelen beteg szérumában, a fennmaradó 43 szövődménymentes beteghez viszonyítva (9). Zawidzki 32 beteget számláló tanulmányában a posztoperatív harmadik napon magasabb CRP-szinteket talált az AL-csoportban, amit jó prediktornak értékelte (10). Matthiessen és munkatársai kutatásukban 33 beteg közül 9 esetében fedeztek fel tünetes AL-t. A második és nyolcadik posztoperatív nap közötti szérum CRP-értékek mindvégig magasabbak voltak azoknál, akik varratelégtelenségben szenvedtek, amit úgy értékeltek, hogy a korai szérum CRP-emelkedés erős prediktora lehet a post op. 4–14. nap között kialakult AL-nek (11).

Vizsgálatunkban az AL-csoport WBC-je egy átmeneti csökkenést követően a második hét folyamán a másik két csoport értékei fölé magasodott. A mérhető különbség statisztikailag is szignifikáns volt, ami alapján szerintünk a WBC-emelkedés is az AL erős prediktórának tekinthető.

Következtetés

Eredményeink alapján megállapítható volt, hogy az invazív transitionális sejtes karcinóma esetében az első haematurias attack és a cystectomy között eltelt idő hossza arányos az S és az AL kialakulásának valószínűségével.

A szérumban detektálható mediátorok posztoperatív monitorozása segíthet időben, olykor a klinikai tünetek megjelenése előtt felismerni az AL-t, és a várhatóan kialakuló S-t, ezáltal időben megkezdhető a szükséges kezelés, csökkentve a morbiditást, mortalitást és a hospitalizáció idejét.

Az AL- és az NS-csoport CRP-szintje között sokszor számottevő különbség mutatható ki, nem úgy az S- és AL-betegek

esetében. A fehérvérsejtszám nagyleptékű emelkedése a második posztoperatív héten, felkelheti az AL és diffúz peritonitis gyanúját.

Az irodalmi adatok és munkánk eredménye alapján úgy tűnik a WBC- és CRP-szint monitorizálása alkalmas prediktorainak bizonyultak a korai AL diagnózisának felállításában, ezáltal minél korábbi megoldásban, csökkentve ezáltal a morbiditást, a mortalitást és a posztoperatív ápolási időt.

Az egészségügy célja a beteg gyógyulásán túl a kórházi tartózkodásának lerövidítése is. Az AL-soport a súlyos szövődmények kezelése céljából marad hosszabb ideig kórházban, ugyanakkor esetükben további komplikációk, például újabb fertőzések kialakulásának valószínűsége is magas.

Rövidítések

AL=anastomosis leakage; CRC=colorectalis karcinóma; CRP=C-reaktív-protein; ELISA=enzyme linked immunosorbent assay; IL-6=interleukin-6; NS=nonszeptikus; PGE2=prostaglandin-E2; POD=postoperative day; RC=radikális cystectomy; S=szeptikus; TCC=transitocellularis karcinóma; TNF α =tumornekrózis-faktor- α ; TUR=transurethralis reszekció; WBC=white blood cell

Irodalom

- Gornicsar K. A Tumor Necrosis Factor α termelés mérésének jelentősége traumatológiai betegeknél 2010. (diplomamunka)
- Blackwell T, & Christman J. (2017, December 13). Sepsis and cytokines: Current status.
- Riesz P (2019, October). Hólyagdaganat (tantermi előadás)
- Nyirády P, Flaskó T, Szántó Á. Urológia – Orvostanhallgatók, szakorvos jelöltek és szakorvosok számára. 2019; pp. 257–266. (1083795856 822882123 Z. Bajory, Ed.) Hungary
- Reynard J, Brewster S, Biers S. Oxford handbook of urology. Oxford: Oxford University Press; 2016.
- Nunzio CD, Cindolo L, Leonardo C, et al. Analysis of radical cystectomy and urinary diversion complications with the Clavien classification system in an Italian real life cohort. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)* 2013; 39(7): 792–8. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2013.03.008>
- Patidar N, Yadav P, Sureka S, et al. (2016). An audit of early complications of radical cystectomy using Clavien-Dindo classification. Retrieved August 04, 2020.
- Mózes T, Gornicsar K, Grosz A, Mózes T, et al. Stress may influence host response following surgery, Can we predict postoperative infection what is beneficial or harmful? *International Journal of Current Research* 2019; 11(06): 4482–4490.
- Bilgin IA, Hatipoglu E, Aghayeva A, et al. Predicting Value of Serum Procalcitonin, C-Reactive Protein, Drain Fluid Culture, Drain Fluid Interleukin-6, and Tumor Necrosis Factor- α Levels in Anastomotic Leakage after Rectal Resection. *Surgical Infections* 2017; 18(3): 350–6. <https://doi.org/10.1089/sur.2016.222>
- Zawadzki M, Krzystek-Korpacka M, Gamian A, et al. Serum cytokines in early prediction of anastomotic leakage following low anterior resection. *Videosurgery and Other Miniinvasive Techniques* 2018; 13(1): 33–43. <https://doi.org/10.5114/wiitm.2018.72785>
- Matthiessen P, Henriksson M, Hallböök O, et al. (2007, July 30). Increase of serum C-reactive protein is an early indicator of subsequent symptomatic anastomotic leakage after anterior resection. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2007.01300.x>
- Kovács L. A tumor, a fertőzés és a citokinek kapcsolatának vizsgálata radikális hólyageltávolítást és hólyagképzést követően. Diplomamunka Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar 2021.