

Uniwersytet Jagielloński

Collegium Medicum

Wydział Lekarski

lek. Magdalena Pisarska

The impact of compliance with Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) protocol on short and long-term outcomes in patients after laparoscopic colorectal cancer surgery

Stopień realizacji protokołu opieki okołoperacyjnej ERAS
a wyniki leczenia pacjentów operowanych z powodu raka jelita grubego

Praca doktorska

Promotor: dr hab. n. med. Michał Pędziwiatr, prof. UJ

II Katedra Chirurgii Ogólnej, Uniwersytet Jagielloński

Kierownik Katedry: prof. dr hab. n. med. Andrzej Matyja

Kraków, 2019

Podziękowania

Promotorowi dr hab. n. med. Michałowi Pędziwiatrowi za mobilizację do pracy, niekończącą się cierpliwość, poświęcony czas i cenne uwagi na każdym etapie realizacji niniejszej rozprawy oraz za zainteresowanie mnie pracą badawczą.

Rodzicom za wiarę i wsparcie w trakcie trwania studiów oraz nieustanne zachęcanie do dalszego rozwoju, w tym przygotowania niniejszej rozprawy.

Dominikowi Adamczykowi za wsparcie i motywację oraz pomoc techniczną w przygotowaniu rozprawy.

Koleżankom i kolegom z pracy za życzliwość i cenne uwagi.

Praca doktorska powstała dzięki grantowi naukowemu Naukowej Fundacji Polpharmy.

SPIS TREŚCI:

1.	Wstęp.....	4
2.	Cel	7
3.	Metodyka i materiał.....	8
4.	Analiza statystyczna i zagadnienia etyczne.....	10
4.1	Analiza statystyczna	10
4.2	Zagadnienia etyczne	10
5.	Cykl prac wchodzących w skład rozprawy doktorskiej	11
5.1	Do we really need the full compliance with ERAS protocol in laparoscopic colorectal surgery? A prospective cohort study	11
5.2	Is it possible to maintain high compliance with the enhanced recovery after surgery (ERAS) protocol? – A cohort study of 400 consecutive colorectal cancer patients ..	18
5.3	Compliance with the ERAS protocol and 3-year survival after laparoscopic surgery for non-metastatic colorectal cancer	28
6.	Zgoda komisji bioetycznej	38
7.	Omówienie cyklu publikacji	39
8.	Podsumowanie wyników	44
9.	Wnioski	45
10.	Streszczenie	46
11.	Streszczenie w języku angielskim	49
12.	Spis piśmiennictwa.....	52
13.	Oświadczenia współautorów	60

1. WSTĘP

Chorzy operowani z powodu raka jelita grubego stanowią szczególną grupę pacjentów. Na ogół poddawani są oni rozległym zabiegom resekcyjnym, a w przebiegu choroby zasadniczej dochodzi u nich do znacznego zmniejszenia rezerw organizmu. Powszechnie wiadomo, że każdy zabieg chirurgiczny wiąże się z urazem, którego wielkość jest proporcjonalna do rodzaju i rozległości przeprowadzanej interwencji. Wyznacznikiem wielkości urazu chirurgicznego w okresie pooperacyjnym jest wzrost insulinooporności. Jest to zjawisko niekorzystne, ponieważ opóźnia rekonwalescencję, a także zwiększa ryzyko powikłań pooperacyjnych. Ich wystąpienie negatywnie wpływa na odległe wyniki leczenia poprzez opóźnienie leczenia uzupełniającego – chemio- lub/i radioterapii. Stąd od kilku lat wprowadza się postępowanie zmierzające do zmniejszenia urazu związanego z przeprowadzanym zabiegiem chirurgicznym i jego niekorzystnych następstw. Oprócz wprowadzenia minimalnie inwazyjnych technik operacyjnych służy temu zastosowanie nowoczesnego wieloczynnikowego protokołu opieki okołoperacyjnej Enhanced Recovery After Surgery (ERAS). Okazuje się, że zastosowanie kilkunastu istotnych elementów w okresie okołoperacyjnym działa synergistycznie, zmniejszając uraz wywołany zabiegiem operacyjnym, obniża insulinooporność, ogranicza czas katabolizmu organizmu związanego z zabiegiem, co w konsekwencji prowadzi do przyspieszenia rekonwalescencji. Do najważniejszych elementów ERAS należą: odpowiednie przygotowanie do zabiegu (m.in. rezygnacja z palenia tytoniu i nadużywania alkoholu, wprowadzenie regularnego wysiłku fizycznego, poprawa stanu odżywienia), brak rutynowego przygotowania jelita grubego, podanie bogatowęglowodanowego napoju 2 godziny przed zabiegiem, brak premedykacji, rezygnacja z rutynowo stosowanego zgłębnika nosowo-żołądkowego i drenów, wybór minimalnie inwazyjnych technik operacyjnych, modyfikacja pooperacyjnego leczenia bólu, profilaktyka pooperacyjnych nudności i wymiotów,

zapobieganie hipotermii w trakcie i tuż po zabiegu, wczesne usuwanie cewnika z pęcherza moczowego, zbilansowana śródoperacyjna podaż płynów, wczesne uruchomienie i żywienie doustne, stałe monitorowanie realizacji protokołu.



Rys. Schemat protokołu ERAS

W swoich początkowych założeniach protokół ERAS dedykowany był zabiegom kolorektalnym. Od czasu jego wprowadzenia w latach 90. XX wieku przez duńskiego profesora chirurgii H. Kehleta wykazano jednak, że może być z powodzeniem stosowany nie tylko w chirurgii jelita grubego, ale również u pacjentów poddanych zabiegom w obrębie innych narządów. Udowodniono, że protokół ERAS w chirurgii kolorektalnej przyczynia się do zmniejszenia częstości występowania powikłań pooperacyjnych nawet o 40%. W głównej mierze odnosi się to do powikłań niechirurgicznych (np. zapaleń płuc, zakażeń

układu moczowego) przy niezmiennym odsetku powikłań chirurgicznych (np. nieszczelności zespoleń czy zakażeń miejsca operowanego). Wdrożenie protokołu ERAS znacząco przyspieszyło rekonwalescencję pacjentów, a tym samym skróciło czas trwania hospitalizacji średnio o 3–5 dni. Należy również wspomnieć, że jego wprowadzenie nie wiązało się z żadnymi niekorzystnymi skutkami dla pacjentów. Zarówno odsetek śmiertelności jak i częstość ponownych przyjęć do szpitala były porównywalne w stosunku do grupy pacjentów, których opieka okołoperacyjna opierała się na tradycyjnych założeniach.

Protokół ERAS składający się z kilkunastu elementów nie zawsze udaje się realizować w całości. Przedmiotem badań pozostaje wpływ stopnia jego realizacji na wyniki krótkoterminowe takie jak parametry rekonwalescencji, odsetek powikłań czy czas pobytu w szpitalu po zabiegu. Przyjęcie protokołu ERAS jako rutynowego schematu opieki okołoperacyjnej jest możliwe, choć niektórzy autorzy podają w wątpliwość, czy wysoki poziom jego realizacji jest osiągalny w dłuższej perspektywie. Wciąż jeszcze niewiele też wiadomo, jak stopień realizacji protokołu wpływa na w odległe wyniki leczenia onkologicznego.

2. CEL

Głównym celem badań jest określenie wpływu stopnia realizacji protokołu ERAS na wyniki leczenia w grupie pacjentów operowanych z powodu raka jelita grubego.

Cele szczegółowe:

- wpływ realizacji protokołu na wyniki krótkoterminowe takie jak odsetek śmiertelności i powikłań pooperacyjnych, czas pobytu w szpitalu i parametry rekonwalescencji
- ocena możliwości utrzymania wysokiej realizacji protokołu przez kolejne lata jego stosowania
- określenie związku pomiędzy stopniem realizacji protokołu a odległymi wynikami onkologicznymi
- określenie czynników ryzyka gorszego rokowania w grupie pacjentów prowadzonych ścieżką nowoczesnego protokołu opieki okołoperacyjnej.

3. METODYKA I MATERIAŁ

Badaniem objęci są kolejni pacjenci operowani z powodu raka jelita grubego w Klinice Chirurgii Endoskopowej, Metabolicznej oraz Nowotworów Tkanek Miękkich Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie. Protokół ERAS po raz pierwszy został wprowadzony w naszym ośrodku w 2012 r. po przeprowadzeniu odpowiednich szkoleń całego personelu medycznego. Od tamtego czasu jest postępowaniem z wyboru dla wszystkich pacjentów operowanych planowo z powodu nowotworów przewodu pokarmowego.

Kryteria włączenia do badania:

- wiek ponad 18 lat
- potwierdzony histopatologicznie gruczolakorak jelita grubego
- operacja w trybie planowym wykonana techniką laparoskopową
- świadoma zgoda pacjenta.

Kryteria wyłączenia z badania:

- zabieg doraźny
- resekcja wielonarządowa
- brak możliwości realizacji protokołu ERAS (np. pobyt pacjenta na oddziale intensywnej terapii bezpośrednio po zabiegu)
- współistnienie choroby zapalnej przewodu pokarmowego.

U każdego z pacjentów opieka okołoperacyjna prowadzona była w oparciu o 16-elementowy protokół ERAS.

Tabela. Protokół ERAS stosowany w Klinice Chirurgii Endoskopowej, Metabolicznej oraz Nowotworów Tkanek Miękkich

1. Rozmowa i konsultacje przedoperacyjne (przygotowanie pacjenta do zabiegu: szczegółowe informacje odnośnie do zabiegu i opieki okołoperacyjnej, zalecenia odnośnie do rezygnacji z palenia papierosów i spożywania alkoholu, wprowadzenie regularnej aktywności fizycznej, zaangażowanie pacjenta w proces leczenia)
2. Podaż bogatego w węglowodany płynu 2 h przed operacją (pełna dieta w dniu poprzedzającym zabieg, rano 2 h przed zabiegiem 400 ml 12,5% bogatowęglowodanowego napoju Nutricia PreOp®)
3. Rezygnacja z rutynowego przygotowywania jelita przed zabiegiem (jelito przygotowywane przed: niską przednią resekcją odbytnicy, planowanym wyłonieniem ileostomii odbarczającej)
4. Zastosowanie odpowiedniego rodzaju znieczulenia (brak premedykacji, krótko działające leki znieczulające, znieczulenie nasiętkowe miejsc wkłucia trokarów, blokada mięśni brzucha – TAP block, w wybranych przypadkach znieczulenie zewnątrzoponowe – ZOP)
5. Małoinwazyjne techniki operacyjne
6. Profilaktyka antybiotykowa (doustna dzień przed zabiegiem oraz dożylna w dniu zabiegu)
7. Unikanie rutynowego pozostawiania zgłębników nosowo-żołądkowych
8. Unikanie rutynowego stosowania drenów (wyjątki: zabiegi w obrębie trzustki, niska przednia resekcja odbytnicy)
9. Profilaktyka pooperacyjnych nudności i wymiotów (stałe dawki leków w ciągu pierwszej doby po zabiegu, do wyboru: ondansetron 8 mg, deksametazon 8 mg, metoklopramid 10 mg dożylnie)
10. Profilaktyka przeciwzakrzepowa (enoksaparyna 40 mg podskórnie od wieczoru poprzedzającego zabieg)
11. Pooperacyjna tlenoterapia bierna (4–6 l/min) w dobie zabiegu operacyjnego
12. Zbilansowana podaż płynów i sodu w okresie okołoperacyjnym (do 2500 ml płynów i 70 mmol sodu)
13. Usunięcie cewnika z pęcherza moczowego w pierwszej dobie pooperacyjnej
14. Leczenie przeciwbólowe (unikanie podaży opioidów, stałe leczenie przeciwbólowe przez 48 h po zabiegu, kontynuacja ZOP (jeśli był stosowany)
15. Wczesne uruchomienie (siadanie i wstawanie jeszcze w dobie zabiegu, spędzenie w kolejnych dobach co najmniej 6 h poza łóżkiem)
16. Wczesne włączenie doustnej diety w okresie pooperacyjnym (doustny suplement pokarmowy wieczorem w dobie zabiegu, wprowadzenie diety doustnej w pierwszej dobie pooperacyjnej)

Dane pacjentów zbierano prospektywnie. Do analizy wykorzystano dane demograficzne, parametry operacyjne a także realizacje poszczególnych elementów protokołu ERAS. Stopień realizacji protokołu obliczono w oparciu o obecność lub brak wyżej wymienionych elementów protokołu.

4. ANALIZA STATYSTYCZNA I ZAGADNIENIA ETYCZNE

4.1 Analiza statystyczna

Wszystkie zgromadzone dane kliniczne przeanalizowano z użyciem oprogramowania Statsoft STATISTICA v.12.0 a następnie v.13.0 (Statsoft Inc, Tulsa, Oklahoma, USA). Zmienne ilościowe przedstawiano jako średnie z odchyleniami standardowymi (w przypadku zmiennych parametrycznych) lub jako mediany z rozstępem międzykwartylowym (w przypadku zmiennych nieparametrycznych). Do sprawdzenia zgodności zmiennych ilościowych z rozkładem normalnym użyto testu Shapiro–Wilka. Analiza zmiennych dychotomicznych została przeprowadzona testami χ -kwadrat Pearsona, Yatesa lub testem dokładnym Fishera w zależności od liczebności prób. Do porównania zmiennych ilościowych między grupami użyto test t-studenta lub Manna–Whitneya i ich odpowiedników dla porównań wielokrotnych (ANOVA i MANOVA z testami post-hoc). Analiza przeżycia wykonana została zgodnie z metodą Kaplana–Meiera. Do wykrycia różnic pomiędzy grupami użyto testy log-rank. Jednoczynnikowa i wieloczynnikowa analiza wykonana została z użyciem modelu proporcjonalności Coxa. Wyniki uznano za istotne statystycznie, gdy wartość p była niższa niż 0,05.

4.2 Zagadnienia etyczne

Prace włączone w cykl zaplanowano zgodnie z wymaganiami raportu „*ISPOR Task Force on Retrospective Databases*” oraz zgodnie ze standardami etycznymi Kodeksu Etyki Lekarskiej oraz Deklaracji Helsińskiej wraz z późniejszymi jej poprawkami (Fortaleza). Badania uzyskały zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie (1072.6120.225.2017).

5. CYKL PRAC WCHODZĄCYCH W SKŁAD ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

5.1 Do we really need the full compliance with ERAS protocol in laparoscopic colorectal surgery? A prospective cohort study

Magdalena Pisarska, Michał Pędziwiatr, Piotr Małczak, Piotr Major, Sebastian Ochenduszek, Anna Zub-Pokrowiecka, Jan Kulawik, Andrzej Budzyński

International Journal of Surgery, 2016; 36: 377–382

Impact Factor ISI: 2,211

Punktacja MNiSW: 30,000



Original Research

Do we really need the full compliance with ERAS protocol in laparoscopic colorectal surgery? A prospective cohort study



Magdalena Pisarska^{a,*}, Michał Pędziwiatr^a, Piotr Małczak^a, Piotr Major^a,
Sebastian Ochendusko^b, Anna Zub-Pokrowiecka^a, Jan Kulawik^a, Andrzej Budzyński^a

^a 2nd Department of General Surgery, Jagiellonian University Medical College, Kopernika 21, 31-501 Kraków, Poland

^b Department of Oncology, University Hospital Krakow, Śniadeckich 10, 31-501 Kraków, Poland

HIGHLIGHTS

- Very high compliance with ERAS protocol is achievable in a significant proportion of patients..
- It strongly correlates with surgical outcomes such as morbidity, readmissions and length of hospital stay.
- It has also significant impact on improvement in recovery parameters.

ARTICLE INFO

Article history:

Received 24 October 2016

Received in revised form

10 November 2016

Accepted 17 November 2016

Available online 19 November 2016

Keywords:

Compliance with ERAS protocol

Fast-track surgery

Enhanced recovery after surgery

Laparoscopy

Colorectal cancer

ABSTRACT

Background: Although the relation between adherence to the ERAS protocol and clinical outcomes was extensively studied, there is still ongoing discussion on the need and feasibility of full compliance in laparoscopic colorectal surgery. In this study, we aimed to verify whether a strict adherence to the protocol (>90%) leads to further improvement in clinical outcomes compared to high (70–90%) and low (<70%) compliance groups.

Materials and methods: The analysis included consecutive prospectively registered patients operated laparoscopically for colorectal cancer between January 2012 and December 2015. Patients were divided into three groups depending on the compliance with the ERAS protocol: <70% (Group 1), 70–90% (Group 2), >90% (Group 3). The measured outcomes were: complication rate, readmission rate, recovery parameters (tolerance of early oral diet on 1st postoperative day and mobilization of a patient on the day of surgery), length of stay (LOS).

Results: Group 1 consisted of 70, Group 2 of 65 and Group 3 of 116 patients. There were no statistical differences between the groups based on demographic parameters, stage of cancer and operative parameters (operative time, blood loss, conversion rate). The overall compliance with the protocol in the study group was $85.6 \pm 11.9\%$. There was a significant decrease in complication rate with increasing compliance (35.7% vs. 36.4% vs. 16.4%, $p = 0.0024$) and severity of complications according to the Clavien-Dindo classification ($p = 0.0198$). Moreover, we observed differences in recovery parameters between the groups: tolerance of oral diet on the 1st postoperative day (52.8% vs. 79.5% vs. 87.9%, $p < 0.0001$), mobilization of a patient on the day of surgery (68.6% vs. 92.3% vs. 99.1%, $p < 0.0001$), respectively. We also observed that with compliance increase, the median LOS decreased (6 vs. 4 vs. 3 days, $p < 0.0001$).
Conclusion: Full implementation of the ERAS protocol significantly improves short term outcomes both in comparison to the high- and low-compliant groups.

© 2016 IJS Publishing Group Ltd. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Background

The benefits of introducing the Enhanced Recovery After Surgery protocol into colorectal surgery are well documented in the literature. They include reducing morbidity rate and the length of hospital stay [1,2].

* Corresponding author. Department of Endoscopic, Metabolic and Soft Tissue Tumors Surgery, Kopernika 21, 31-501 Kraków, Poland. Tel.: +48 609 852 680.

E-mail address: magdalena.pisarska@uj.edu.pl (M. Pisarska).

In fact, achieving full protocol compliance is impossible in the majority of patients. Therefore, the mean compliance rate varies between 60% and 80%, even in centres that use it on a routine basis [4,5]. It has been clearly shown that adherence to the protocol is strongly correlated with surgical outcomes such as morbidity rate, readmission rate and shortened length of hospital stay [2,6,7]. This confirms the thesis that more is better, yet it remains unknown whether full protocol compliance is truly necessary because most of the studies do not distinguish patients with full compliance. This prompted us to conduct an analysis to determine the impact of full compliance to the protocol on short-term results.

2. Objectives

In this study we aimed to answer the question whether the strict adherence to the protocol (>90%) leads to further improvement of clinical outcomes comparing to high (70–90%) and low (<70%) compliance groups.

3. Material and methods

3.1. Inclusion and exclusion criteria

The analysis included consecutive patients electively operated for colorectal cancer since January 2013 to July 2016.

Inclusion criteria were: age above 18 years, histopathologically confirmed colorectal adenocarcinoma, laparoscopic resection of the colon and/or rectum, perioperative care based on the ERAS protocol.

Exclusion criteria were: initially open or emergency surgery, patients treated with transanal endoscopic microsurgery (TEM) or transanal total mesorectal excision (TaTME) techniques, multi-visceral resection, concomitant inflammatory bowel disease, intensive care unit stay directly after surgery. Patients flow through the study is presented in Fig. 1.

In all patients, the 16-item ERAS protocol was applied (Table 1). Prior to admission, every patient was consulted at least once by anaesthetist and at least twice by a surgeon in out-patient clinic. For each patient a risk of malnutrition was assessed and if needed a nutritional support was being introduced (14 days prior to surgery). Additionally, patients were advised to quit smoking, stop drinking alcohol and start physical exercises adjusted to their physical status before admission. All procedures were performed by high-volume surgeons.

All patients were actively mobilized by the nursing staff on the day of surgery (independent sitting up, a short walk to the toilet). In all patients, oral diet was introduced in the evening on the day of the operation with fluids and oral nutritional supplements.

Compliance was calculated as the number of pre- and intraoperative interventions fulfilled from the 16-element protocol used in the clinic. For the purpose of further analysis, patients were divided into three groups depending on the compliance with the ERAS protocol: Group 1 included patients with compliance less than 70%, Group 2 between 70% and 90%, and Group 3 more than 90%.

We analysed demographic parameters such as sex, age, BMI, ASA (American Society of Anaesthesiologists) physical status, the presence of preoperative comorbidities, type of surgery and stage of cancer according to American Joint Committee on Cancer. Moreover, operative time, intraoperative blood loss and conversion rate were analysed.

3.2. Outcome measures

The primary outcomes were: morbidity and readmission rate.

Complications were graded according to the Clavien-Dindo classification. Readmissions were defined as hospitalization related to the surgery within 30 days after discharge.

The secondary outcomes were postoperative recovery parameters: early mobilization, early introduction of oral feeding, need for opioids within the first 24 h after the procedure and length of stay (LOS).

3.3. Statistical analysis

All data were collected prospectively and entered in a digital database. Statistical analysis was performed with Statsoft STATISTICA v.12. The results are presented as mean $\pm$ standard deviation (SD), median and interquartile range (IQR), when appropriate. Tests were selected depending on the type of the variables. For the qualitative variables the chi-square test was used. In cases of quantitative variables, where no normal distribution was observed, we used the Kruskal–Wallis test. To compare the two groups, when non-normally distributed quantitative variables were present, the U Mann-Whitney test was used. Data were considered statistically relevant with $p < 0.05$.

3.4. Ethical approval

The study was approved by the local Ethics Review Committee (approval number KBET/53/B/2014), and has been performed in accordance with the ethical standards laid down in the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments. Written informed consent was obtained from all patients before surgery.

4. Results

Group 1 included 70 patients, Group 2—65 patients, and Group 3—116 patients. No statistically significant differences between groups were observed for demographic parameters such as sex, age, BMI, ASA scale, comorbidities, localization and stage of the tumour according to the AJCC classification. The median operative time (180 vs. 190 vs. 180 min., $p = 0.1593$) and intraoperative blood loss (50 vs. 100 vs. 70 ml, $p = 0.0667$) in groups were similar. Although there was a difference in conversion rate between groups 8.6% vs. 3.1% vs. 1.7%, it was not statistically significant ($p = 0.0808$). Demographic and intraoperative parameters are presented in Table 2.

Complications occurred in 67 (26.7%) patients. There was a statistical difference in postoperative morbidity rate between Groups 1, 2 and 3 (35.7% vs. 35.4% vs. 19%, $p = 0.0024$), and its severity according to the Clavien-Dindo classification ($p = 0.0198$). Readmission rate was similar in groups (8.6% vs. 4.6% vs. 6.9%, $p = 0.6469$). Furthermore, comparison of patients in Group 2 (compliance 70%–90%) with Group 3 (compliance > 90%) showed a decrease in complication rate ($p = 0.0042$) and its severity according to the Clavien-Dindo classification ($p = 0.0174$), but not in readmission rate ($p = 0.5296$).

There were also significant differences in recovery parameters such as tolerance of an oral diet on the 1st postoperative day (52.8% vs. 78.5% vs. 87.9%, $p < 0.00001$) and mobilization of a patient on the day of surgery (68.6% vs. 92.3% vs. 99.1%, $p < 0.00001$) (see Fig. 2). Comparison of patients in Group 2 and 3 showed no significant differences in the use of opioids ($p = 0.1242$), toleration of oral diet on the first postoperative day ($p = 0.0965$) and time to first flatus ($p = 0.9131$). We noticed that there was a greater proportion of mobilized patients in Group 3 compared to Group 2 ($p = 0.0149$). The postoperative outcomes are presented in Table 3.

We observed a statistically significant difference between Group 1, 2 and 3 in median LOS (6 vs. 4 vs. 3 days, $p < 0.00001$). Patients in

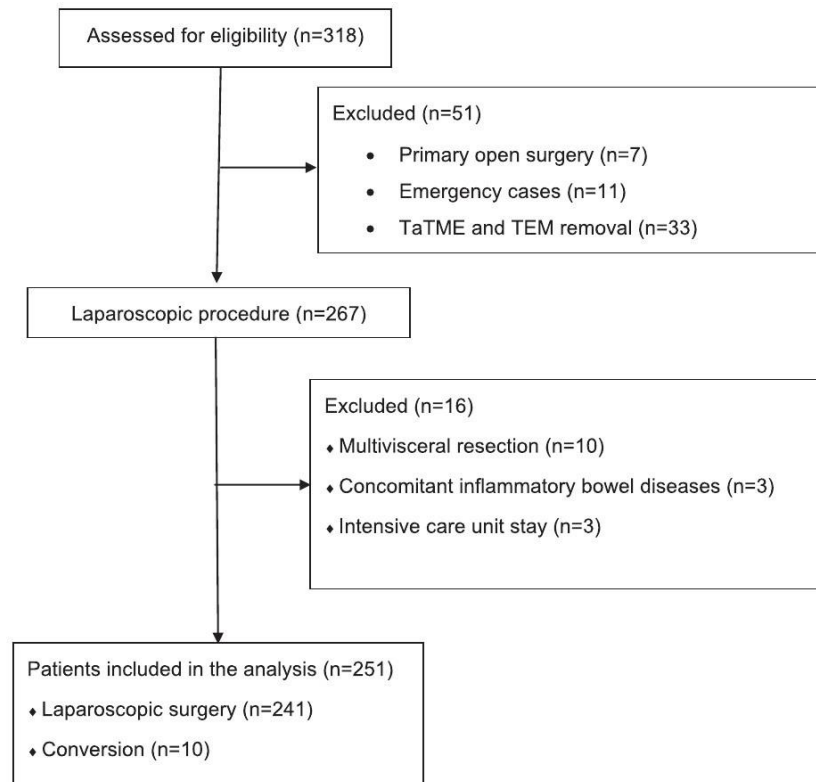


Fig. 1. Patients flow through the study.

Table 1

ERAS protocol used in our department.

1. Preoperative counselling and patient's education
2. No bowel preparation (oral lavage in case of low rectal resection with TME and defunctioning loop ileostomy)
3. Pre-operative carbohydrate loading (400 ml of Nutricia preOp® 2 h prior surgery)
4. Antithrombotic prophylaxis (Clexane® 40 mg sc, starting in the evening prior surgery)
5. Antibiotic prophylaxis (preoperative Cefuroxime 1,5 g + Metronidazole 0,5 g iv 30–60 min prior surgery)
6. Laparoscopic surgery
7. Balanced intravenous fluid therapy (<2500 ml intravenous fluids during the day of surgery, less than 150 mmol sodium)
8. No nasogastric tubes postoperatively
9. No drains left routinely for colonic resections, one drain placed for <24 h in case of TME
10. TAP block and standard anesthesia protocol
11. Avoiding opioids, multimodal analgesia (oral when possible - Paracetamol 4 × 1g, Ibuprofen 2 × 200 mg, Metamizole 2 × 500 mg, or Ketoprofen 2 × 100 mg)
12. Prevention of postoperative nausea and vomiting (PONV) (Dexamethasone 8 mg iv., Ondansetron 8 mg iv., Metoclopramide 10 mg iv.)
13. Postoperative oxygenation therapy (4–6 l/min)
14. Early oral feeding (oral nutritional supplement 4 h postoperatively - Nutricia Nutridrink® or Nestlé Impact®, light hospital diet and oral nutritional supplements on the first postoperative day, full hospital diet in the second postoperative day)
15. Urinary catheter removal on the first postoperative day
16. Full mobilization on the first postoperative day (getting out of bed, going to toilette, walking along the corridor, at least 4 h out of bed)

Group 1 had a two times longer LOS in comparison with Group 3. Comparison of patients in Group 2 and 3 showed no significant decrease in LOS ($p = 0.0767$).

5. Discussion

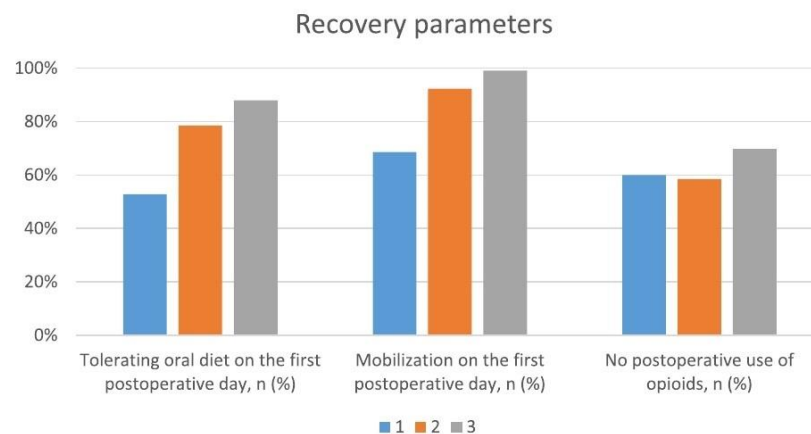
This study shows that the improvement of compliance to the ERAS protocol results in better treatment results and convalescence parameters. This benefit is observed also when groups with high and very high compliance rate are compared. Previous studies showed that using the ERAS protocol is beneficial for the patients; however, the difference was shown between groups of patients

with relatively low and high compliance rates. Its introduction not only shortens LOS and enhances convalescence, but also reduces the morbidity rate [4,8]. It is not associated with a higher readmission rate in that group of patients. LAFA study showed that combining the ERAS protocol with laparoscopy works synergistically, significantly reducing morbidity rate and speeding up the convalescence process [9]. It was also confirmed in subsequent meta-analyses [4,10].

Guidelines for Perioperative Care in Elective Colonic and Rectal Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations describe a twenty-element protocol for colorectal surgery [11,12]. Despite that, centres which are routinely using the

Table 2
Demographic analysis of patient groups.

Parameter	Group 1 < 70%	Group 2 70–90%	Group 3 > 90%	p value
Number of patients, n	70 (27.9%)	65 (25.9%)	116 (46.2%)	—
Females, n (%)	28 (40%)	33 (50.8%)	54 (46.6%)	0.4432
Males, n (%)	42 (60%)	32 (49.2%)	62 (53.4%)	
Mean age, years ± SD	67.6 ± 11.3	64.7 ± 12.8	66 ± 12.6	0.5404
BMI, kg/m ² ± SD	25.6 ± 4.3	25.8 ± 4.8	27.1 ± 5.5	0.2071
ASA 1, n (%)	2 (2.9%)	1 (1.5%)	2 (1.7%)	0.1969
ASA 2, n (%)	39 (55.7%)	46 (70.8%)	69 (59.5%)	
ASA 3, n (%)	29 (41.4%)	16 (24.6%)	41 (35.3%)	
ASA 4, n (%)	—	2 (3.1%)	4 (3.5%)	
Any comorbidity	58 (82.9%)	43 (66.2%)	87 (75%)	0.0806
Cardiovascular	31 (44.3%)	17 (26.2%)	39 (33.6%)	0.0823
Hypertension	38 (54.3%)	30 (46.2%)	66 (56.9%)	0.3750
Diabetes	15 (21.4%)	11 (16.9%)	16 (13.8%)	0.4078
Pulmonary disease	11 (15.7%)	4 (6.2%)	15 (12.9%)	0.1789
Renal disease	5 (7.1%)	5 (7.7%)	10 (8.6%)	0.9325
Liver disease	4 (5.7%)	2 (3.1%)	6 (5.2%)	0.7274
AJCC Stage I, n (%)	20 (28.6%)	26 (40.0%)	37 (31.9%)	0.4745
AJCC Stage II, n (%)	17 (24.3%)	18 (27.7%)	38 (32.8%)	
AJCC Stage III, n (%)	20 (28.6%)	15 (23.1%)	28 (24.1%)	
AJCC Stage IV, n (%)	13 (18.5%)	6 (9.2%)	13 (11.2%)	
Colon, n (%)	39 (55.7%)	42 (64.6%)	79 (68.1%)	0.2351
Rectum, n (%)	31 (44.3%)	23 (35.4%)	37 (31.9%)	
Formation of stoma	14 (20%)	16 (24.6%)	21 (18.1%)	0.5679
Mean operative time, min. ± SD	185 ± 73.8	197.3 ± 61.0	193.3 ± 50.9	0.1593
Median operative time, min. (IQR)	180 (130–220)	190 (160–240)	180 (160–230)	
Mean intraoperative blood loss, ml ± SD	109.9 ± 137.2	117.6 ± 80.1	97.2 ± 84.1	0.0667
Median intraoperative blood loss, ml (IQR)	50 (50–100)	100 (50–200)	70 (50–150)	
Conversion, n (%)	6 (8.6%)	2 (3.1%)	2 (1.7%)	0.0808

**Fig. 2.** Recovery parameters in analysed groups.**Table 3**
Postoperative outcomes in analysed groups.

Parameter	Group 1 < 70%	Group 2 70–90%	Group 3 > 90%	p value
Tolerating oral diet on the first postoperative day, n (%)	37 (52.8%)	51 (78.5%)	102 (87.9%)	<0.0001
Mobilization on the first postoperative day, n (%)	48 (68.6%)	60 (92.3%)	115 (99.1%)	<0.0001
No postoperative use of opioids, n (%)	42 (60.0%)	38 (58.5%)	81 (69.8%)	0.2142
Time to first flatus, days ± SD	2.19 ± 1.58	1.28 ± 1.67	1.36 ± 2.44	<0.0001
Patients without complications, n (%)	45 (64.3%)	42 (64.6%)	97 (83.6%)	0.0024
Patients with complications, n (%)	25 (35.7%)	23 (35.4%)	19 (16.4%)	
Clavien-Dindo 1, n (%)	13 (18.6%)	14 (21.5%)	8 (6.9%)	0.0198
Clavien-Dindo 2, n (%)	4 (5.7%)	4 (6.2%)	4 (3.5%)	
Clavien-Dindo 3, n (%)	8 (11.4%)	4 (6.2%)	5 (4.3%)	
Clavien-Dindo 4, n (%)	—	1 (1.5%)	—	
Clavien-Dindo 5, n (%)	—	—	2 (1.7%)	
Mean length of hospital stay, days ± SD	7.81 ± 6.80	4.94 ± 3.66	4.54 ± 4.45	<0.0001
Median length of hospital stay, days (IQR)	6 (4–8)	4 (3–6)	3 (2–5)	
Readmission, n (%)	6 (8.6%)	3 (4.6%)	8 (6.9%)	0.6469

ERAS protocol vary in the number of elements implemented. Delaney et al. mentioned 4 elements, whereas Wang et al. and Khoo et al. state 8 cardinal elements [13–15]. Only part of studies regarding compliance to the ERAS protocol reported more than 10 elements [1,16,17]. Actually, we did not find a centre which reported using all elements from the guidelines as a routine practice. The protocol we have used in colorectal surgery since 2012 consists of 12 elements, which is above the mean number of elements included in systematic reviews [18]. Although many authors suggest that compliance affects treatment results, little is known about the influence of the number of used elements. The next issue involves the method of measuring compliance rate. Gustafsson et al. in his study used only preoperative elements, which were staff dependent [6]. Pędziwiatr et al. assessed it using both pre- and postoperative components [19]. Thorn et al. divided components into passive and active when analysing the short-term outcomes. He demonstrated that poor compliance with active but not passive elements of the programme was significantly associated with major morbidity [20]. A thorough analysis and interpretation of such results is not fully possible due to reporting technique.

Another issue is the difference in defining compliance to the protocol, which is determining cut off points for analysed parameters. Balanced fluid therapy is a great example. Gustafsson et al. consider balanced fluid therapy when perioperative fluids do not exceed 3000 ml in the case of colon resection and 3500 ml in the case of rectum resection [6]. The same element is interpreted in a different fashion by other authors – Wang considers intravenous infusion of 1500 ml Ringer's lactate in early postoperative care as compatible with the ERAS protocol [14]. In our studies, balanced intravenous fluid therapy is defined as less than 2500 ml of intravenous balanced crystalloids during the day of surgery.

Similar differences apply to defining early oral nutrition and patient mobilization. In some studies oral diet introduced on the day of surgery is considered as “according to protocol”, whereas other authors report “according to protocol” when diet is expanded on day 1 or day 2. Early mobilization is also subjectively determined by the authors. Some consider it as sitting in a chair, whereas other as being out of bed for several hours or walking a certain distance on their own. Thus these are not standardized endpoints, with a rather subjective accuracy, resulting in possible high risk of bias when trying to assess overall unified compliance rate.

It seems that despite the definition, the improvement of the ERAS protocol compliance provides better short-term treatment results, which is suggested by multi-centre ERAS compliance study group [2]. Furthermore, in our study we showed that it is still beneficial to improve compliance from high to very high, resulting in: morbidity rate reduction and improvement of some convalescence parameters. Unfortunately, some clinical situations do not allow full protocol realization due to medical considerations (e.g. bowel preparation in case of intra-operative colonoscopy in search for tumour, prolonged urinary catheter after partial bladder resection, increased fluid requirements in patients with PONV, no intention of mobilization in patients with move impairment prior to surgery, nasogastric tube placement and oral diet cessation in patients with PPOI). Post-operative complications and lack of consent for some protocol elements are other reasons influencing the ERAS compliance rate. It is worth mentioning that ERAS can be modified depending on clinical requirements and centre capabilities.

Until now there have been studies with the sole aim of determining which protocol element plays a crucial part in improving treatment results. Although it has been proven that each and every one has a positive impact on convalescence, there is a group with a particularly high influence. It is known that laparoscopy allows better outcomes with and without ERAS [1]. Additionally, balanced

fluid therapy as a single element lowers the morbidity rate, shortens LOS or decreases time to first flatus [21,22]. A preoperative carbohydrate loading improves outcomes only in the case of major abdominal surgeries [23,24]. Currently, it is believed that the outcome improvement is not an effect of one particular element, but rather an aggregation of marginal gains. Therefore, although it is not always possible to fully adhere to the protocol, efforts should always be made to do so. Even though it is not always statistically possible to present every single protocol element as beneficial, as a whole they are proven to work, which is clearly confirmed in our analysis.

One of the limitations of our study is that we only analysed short term results, up to 30 days after surgery. In a recently published study, Gustafsson et al. showed that the 5-year survival rate in colorectal cancer is greater by 42% in groups with >70% compliance in comparison to <70%. At the same time the authors stated that adherence of >80% and >90% was not associated with further outcome improvement [3]. This is one of the first reports on this subject and even though it is based on a high population number, the matter still requires further studies. Although ERAS protocol was approved and implemented, we have noticed that in some cases adherence to all protocol elements was impossible without any particular reason. Such deficiencies in the implementation of the protocol are incidental and it does not seem that any particular surgeon/anaesthetics this affected. In fact, ERAS is routinely implemented in all our patients irrespective of the age, stage of cancer or other factors (ASA, comorbidities, type of surgery etc.). Therefore, we claim that all indeed go through ERAS pathway. However, we don't consider it another surgical dogma and allow for deviations from the pathway in certain clinical situations as mentioned above. This may result in differences compliance rates. In summary, we try to follow the pathway but agree that sometimes it is clinically justified not to adhere to each ERAS point. Another limitation of our study is the design as a single centre study. Our material involved a relatively limited number of patients. Moreover, the ERAS protocol is currently part of our routine perioperative care independently of the type of surgery and operated organ, and it is possible that the results of similar studies in other centres with worse protocol performance could be different.

6. Conclusion

An increase in compliance to the ERAS protocol from high to very high/full is associated with further improvement in short-term outcomes. Full protocol adherence reduces morbidity rate and has a positive impact on specific convalescence parameters, while maintaining comparable LOS.

Ethical approval

The local independent ethics committee of the Jagiellonian University, Krakow (KBET/53/B/2014) approved the study.

Funding

The publication of this paper was supported by the Faculty of Medicine, Jagiellonian University Medical College, Leading National Research Centre (KNOW) 2012–2017.

Author contribution

Magdalena Pisarska - Study conception and design, Acquisition of data, Analysis and interpretation of data, Drafting of manuscript, Critical revision of manuscript.

Michał Pędziwiatr – Study conception and design, Drafting of

manuscript, Critical revision of manuscript.

Piotr Malczak – Drafting of manuscript, Critical revision of manuscript.

Piotr Major – Acquisition of data, Analysis and interpretation of data.

Sebastian Ochendusko – Acquisition of data, Analysis and interpretation of data.

Anna Zub-Pokrowiecka – Acquisition of data, Analysis and interpretation of data.

Jan Kulawik – Acquisition of data, Analysis and interpretation of data.

Andrzej Budzyński – Study conception and design, Critical revision of manuscript.

Conflict of interest statement

The Authors declare no conflict of interest.

Trial registry number – ISRCTN

The study is not an RCT. Research registry 1779.

Guarantor

Magdalena Pisarska, MD.

Michał Pędziwiatr, MD Ph.D.

Andrzej Budzyński, Prof.

2nd Department of General Surgery, Jagiellonian University, Krakow, Poland.

Department of Endoscopic, Metabolic and Soft Tissue Tumors Surgery.

Kopernika 21, 31-501 Kraków, Poland.

Tel. +48 608 55 23 23.

Email: magdalena.pisarska@uj.edu.pl.

References

- [1] M.S. Vlug, et al., Laparoscopy in combination with fast track multimodal management is the best perioperative strategy in patients undergoing colonic surgery: a randomized clinical trial (LAFA-study), *Ann. Surg.* 254 (6) (2011) 868–875.
- [2] E.C. Group, The impact of enhanced recovery protocol compliance on elective colorectal Cancer resection: results from an international registry, *Ann. Surg.* 261 (6) (2015 Jun) 1153–1159.
- [3] U.O. Gustafsson, et al., Adherence to the ERAS protocol is associated with 5-Year survival after colorectal Cancer surgery: a retrospective cohort study, *World J. Surg.* 40 (7) (2016) 1741–1747.
- [4] M. Greco, et al., Enhanced recovery program in colorectal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials, *World J. Surg.* 38 (6) (2014) 1531–1541.
- [5] A. Kummer, et al., Enhanced recovery pathway for right and left colectomy: comparison of functional recovery, *World J. Surg.* 40 (10) (2016) 2519–2527.
- [6] U.O. Gustafsson, et al., Adherence to the enhanced recovery after surgery protocol and outcomes after colorectal cancer surgery, *Arch. Surg.* 146 (5) (2011) 571–577.
- [7] M. Pędziwiatr, et al., Is ERAS in laparoscopic surgery for colorectal cancer changing risk factors for delayed recovery? *Med. Oncol.* 33 (3) (2016) 25.
- [8] W.R. Spanjersberg, et al., Systematic review and meta-analysis for laparoscopic versus open colon surgery with or without an ERAS programme, *Surg. Endosc.* 29 (12) (2015 Dec) 3443–3453.
- [9] A.G. Hill, S. Srinivasa, H. Kehlet, The LAFA study, *Ann. Surg.* 261 (1) (2015) e31.
- [10] N.S. Abraham, J.M. Young, M.J. Solomon, Meta-analysis of short-term outcomes after laparoscopic resection for colorectal cancer, *Br. J. Surg.* 91 (9) (2004) 1111–1124.
- [11] U.O. Gustafsson, et al., Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: enhanced Recovery after Surgery (ERAS[®]) Society recommendations, *World J. Surg.* 37 (2) (2013) 259–284.
- [12] J. Nygren, et al., Guidelines for perioperative care in elective rectal/pelvic surgery: enhanced Recovery after Surgery (ERAS[®]) Society recommendations, *World J. Surg.* 37 (2) (2013) 285–305.
- [13] C.P. Delaney, et al., Prospective, randomized, controlled trial between a pathway of controlled rehabilitation with early ambulation and diet and traditional postoperative care after laparotomy and intestinal resection, *Dis. Colon Rectum* 46 (7) (2003) 851–859.
- [14] G. Wang, et al., Fast track rehabilitation programme enhances functional recovery after laparoscopic colonic resection, *Hepatogastroenterology* 59 (119) (2012) 2158–2163.
- [15] C.K. Khoo, et al., A prospective randomized controlled trial of multimodal perioperative management protocol in patients undergoing elective colorectal resection for cancer, *Ann. Surg.* 245 (6) (2007) 867–872.
- [16] L. Ren, et al., Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) program attenuates stress and accelerates recovery in patients after radical resection for colorectal cancer: a prospective randomized controlled trial, *World J. Surg.* 36 (2) (2012) 407–414.
- [17] M. Gatt, et al., Randomized clinical trial of multimodal optimization of surgical care in patients undergoing major colonic resection, *Br. J. Surg.* 92 (11) (2005) 1354–1362.
- [18] M. Pędziwiatr, et al., ERAS protocol in laparoscopic surgery for colonic versus rectal carcinoma: are there differences in short-term outcomes? *Med. Oncol.* 33 (6) (2016) 56.
- [19] M. Pędziwiatr, et al., Early implementation of Enhanced Recovery after Surgery (ERAS[®]) protocol - compliance improves outcomes: a prospective cohort study, *Int. J. Surg.* 21 (2015) 75–81.
- [20] C.C. Thorn, et al., Active and passive compliance in an enhanced recovery programme, *Int. J. Colorectal Dis.* 31 (7) (2016) 1329–1339.
- [21] K.K. Varadhan, D.N. Lobo, A meta-analysis of randomised controlled trials of intravenous fluid therapy in major elective open abdominal surgery: getting the balance right, *Proc. Nutr. Soc.* 69 (4) (2010) 488–498.
- [22] T.E. Miller, A.M. Roche, M. Mythen, Fluid management and goal-directed therapy as an adjunct to Enhanced Recovery after Surgery (ERAS), *Can. J. Anaesth.* 62 (2) (2015) 158–168.
- [23] S. Awad, et al., A meta-analysis of randomised controlled trials on preoperative oral carbohydrate treatment in elective surgery, *Clin. Nutr.* 32 (1) (2013) 34–44.
- [24] O. Ljungqvist, Preoperative carbohydrate loading in contrast to fasting, *Wien Klin. Wochenschr.* 122 (1–2) (2010) 6–7.

5.2 Is it possible to maintain high compliance with the enhanced recovery after surgery (ERAS) protocol? – A cohort study of 400 consecutive colorectal cancer patients

Magdalena Pisarska, Natalia Gajewska, Piotr Małczak, Michał Wysocki, Piotr Major, Katarzyna Milian-Ciesielska, Andrzej Budzyński, Michał Pędziwiatr

Journal of Clinical Medicine, 2018; 7 (11): 412

Impact Factor ISI: 5,688

Punktacja MNiSW: 15,000

Article

Is It Possible to Maintain High Compliance with the Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) Protocol?—A Cohort Study of 400 Consecutive Colorectal Cancer Patients

Magdalena Pisarska ^{1,2}, Natalia Gajewska ¹, Piotr Małczak ^{1,2}, Michał Wysocki ^{1,2}, Piotr Major ^{1,2}, Katarzyna Milian-Ciesielska ³, Andrzej Budzyński ^{1,2}  and Michał Pędziwiatr ^{1,2,*} 

¹ 2nd Department of General Surgery, Jagiellonian University Medical College, Kopernika 21, 31-501 Kraków, Poland; magdalenapisarska@interia.pl (M.P.); natgajewska92@gmail.com (N.G.); pmmalczak@gmail.com (P.M.); michal92wysocki@gmail.com (M.W.); majorpiotr@gmail.com (P.M.); andrzej.budzynski@uj.edu.pl (A.B.)

² Centre for Research, Training and Innovation in Surgery (CERTAIN Surgery), 31-501 Kraków, Poland

³ Department of Pathology, Jagiellonian University Medical College, Kopernika 21, 31-501 Kraków, Poland; kmilianciesielska@gmail.com

* Correspondence: michal.pedziwiatr@uj.edu.pl; Tel.: +48-608-552-323; Fax: +48-124-213-456

Received: 24 September 2018; Accepted: 1 November 2018; Published: 4 November 2018



Abstract: The aim of our study was to evaluate the implementation and degree of adherence to the Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) protocol in a group of 400 patients operated laparoscopically for colorectal cancer, and to assess its impact on the short-term results. The prospective study included patients with histologically confirmed colorectal cancer undergoing elective laparoscopic resection from years 2012 to 2017. For the purpose of further analysis, patients were divided into four groups: 100 consecutive patients were in each group. There were no statistically significant differences between groups in demographic parameters. The mean compliance with the ERAS protocol in the entire study group was 84.8%. Median adherence differed between the groups 76.9% vs. 92.3% vs. 84.6% vs. 84.6%, respectively ($p < 0.0001$). There were statistically significant differences between groups in the tolerance of oral diet (54% vs. 83% vs. 83% vs. 64%) and mobilization (74% vs. 92% vs. 91% vs. 94%) on the first postoperative day. In subsequent groups, time to first flatus decreased (2.5 vs. 2.1 vs. 2.0 vs. 1.7 days, $p = 0.0001$). There were no statistical differences in the postoperative morbidity rate between groups ($p = 0.4649$). The median length of hospital stay in groups was 5 vs. 4 vs. 4 vs. 4 days, respectively ($p = 0.0025$). Maintaining high compliance with the ERAS protocol is possible, despite the slight decrease that occurs within a few years after its implementation. This decrease in compliance does not affect short-term results, which are comparable to those shortly after overcoming the learning curve.

Keywords: compliance with ERAS protocol; colorectal cancer; laparoscopy

1. Introduction

Over the last two decades, modern perioperative care, known as the Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) protocol, has been shown to enhance convalescence, reduce the length of hospital stay (LOS) and lower the complication rate in colorectal surgery [1–5]. It has also been reported that ERAS may influence long-term results [6–8]. It has been proven in numerous studies that greater adherence to the protocol is correlated with further improvement of the outcomes [9–11]. We have drawn the same conclusions in our previous works on ERAS compliance [12–14].

One of the elements of the ERAS protocol is the constant monitoring of protocol implementation among patients. There are concerns about the ability to maintain high compliance over a longer period of time. Some authors believe that it is not possible.

The aim of our study was to evaluate the implementation of the ERAS protocol in a group of 400 patients operated laparoscopically for colorectal cancer, and to assess its impact on the short-term results.

2. Materials and Methods

The prospective study included consecutive patients with histologically confirmed colorectal cancer undergoing elective laparoscopic resection from November 2012 to November 2017 at a tertiary referral university hospital. The annual volume of colorectal cancer patients in this centre is currently estimated at 80–120 cases. The surgery was performed by a laparoscopic surgeon with expertise in this type of surgery.

In all patients, the 16-item ERAS protocol was applied as in our previous studies. The compliance with the protocol was calculated as the number of pre and intraoperative interventions fulfilled/13 (number of protocol elements included) as depicted in our previous studies [15]. The ERAS protocol was implemented in our unit in 2012 in all patients undergoing surgery for cancer [16]. Audit and outcome measures are performed every six months. We analysed compliance with the protocol among all members of the team (surgeons, anaesthetists, nurses, dieticians). Data from all the patients were prospectively recorded in a dedicated database. Following parameters were gathered and analysed: Sex, age, BMI (Body Mass Index), American Society of Anaesthesiologists (ASA) physical status, the presence of preoperative comorbidities, type of surgery and stage of cancer according to American Joint Committee on Cancer, operative time, intraoperative blood loss, morbidity, mortality, LOS and 30-day readmission rate.

The work has been reported in line with the STROCSS (Strengthening the Reporting of Cohort Studies in Surgery) criteria [17].

2.1. Inclusion and Exclusion Criteria

Inclusion criteria were: Histopathologically confirmed colorectal adenocarcinoma, laparoscopic resection of the colon and/or rectum, perioperative care based on the ERAS protocol. Exclusion criteria were: Initially open or emergency surgery, patients treated with transanal endoscopic microsurgery (TEM), multivisceral resection, conversion, concomitant inflammatory bowel disease, intensive care unit stay directly after surgery [18]. Figure 1 shows the patient flow through the study.

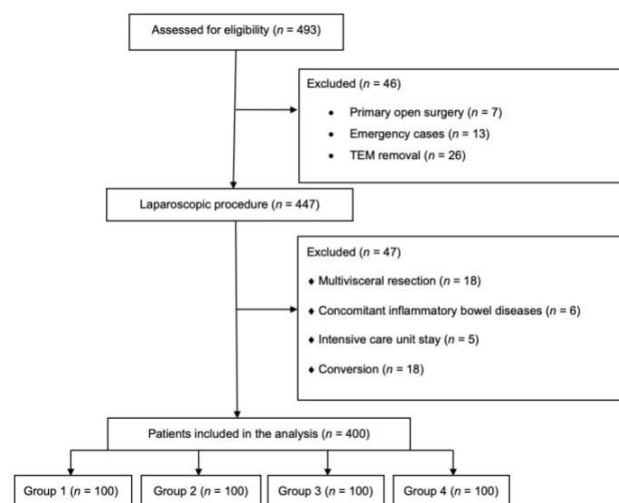


Figure 1. Patients flow through the study. TEM: transanal endoscopic microsurgery.

2.2. Statistical Analysis

All data were analysed with Statsoft Statistica v.13 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA). The results are presented as mean $\pm$ standard deviation (SD), median with interquartile range (IQR) and odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (CI) when appropriate. For the purpose of further analysis, patients were divided into four groups: 100 consecutive patients in each group. The study of categorical variables used the chi-square test of independence. The Shapiro-Wilk test was used to check for normal distribution of the data. In cases of quantitative variables, where no normal distribution was observed and when other requirements were not met, we used the Kruskal–Wallis test. In the case of fulfilling the requirements, we used the ANOVA test. For the analysis of specific sample pairs, post hoc tests were used. Additionally, a multivariate logistic regression analysis of parameters was undertaken to assess factors influencing occurrence of complications. The results were considered statistically significant when the *p*-value was found to be less than 0.05.

2.3. Ethical Approval

The study was approved by the local Ethics Review Committee (1072.6120.225.2017) and has been performed in accordance with the ethical standards laid down in the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments. Informed consent was obtained from all patients prior to surgery.

3. Results

Out of 493 patients with colorectal cancer operated in our department from November 2012 to November 2017, seven underwent primary open surgery, thirteen were submitted for emergency surgery and twenty-six underwent TEM resection. Additionally, patients with multivisceral resection (*n* = 18), concomitant inflammatory bowel disease (*n* = 6), those admitted to the intensive care unit after surgery (*n* = 5) and those requiring conversion (*n* = 18) were also excluded. Figure 1 shows the patient flow through the study.

3.1. Demographic Parameters

There were no statistically significant differences in demographic parameters such as sex, age, BMI, ASA scale, comorbidities, localisation and the stage of the tumor according to American Joint Committee on Cancer (AJCC) classification.

3.2. Operative Parameters

The groups differed in operative parameters. Median blood loss in groups 1 and 2 was 50 mL and in group 3 and 4–100 mL (*p* = 0.0002). Median operative time in groups 1, 2, 3 and 4 was 175 min, 210 min, 180 min and 185 min, respectively (*p* < 0.0001, significant difference between groups 1 and 2). Demographic and operative parameters are presented in Table 1.

Table 1. Demographic analysis of patient groups.

Parameter	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	<i>p</i> Value
Number of patients, <i>n</i>	100	100	100	100	-
Females, <i>n</i> (%)	47	48	39	48	0.5095
Males, <i>n</i> (%)	53	52	61	52	
Mean age, years $\pm$ SD	65.2 $\pm$ 12.2	64.2 $\pm$ 13.4	65.2 $\pm$ 13.5	62.4 $\pm$ 13.9	0.0712
BMI, kg/m ² $\pm$ SD	25.7 $\pm$ 4.4	26.9 $\pm$ 5.8	26.2 $\pm$ 4.3	26.7 $\pm$ 4.4	0.1102
ASA 1, <i>n</i> (%)	3	3	1	4	0.6989
ASA 2, <i>n</i> (%)	58	57	65	60	
ASA 3, <i>n</i> (%)	33	39	30	31	
ASA 4, <i>n</i> (%)	3	1	4	2	

Table 1. Cont.

Parameter	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	p Value
Any comorbidity, n (%)	74	75	68	61	0.1167
Cardiovascular, n (%)	40	30	37	35	0.5061
Hypertension, n (%)	49	56	52	48	0.6699
Diabetes, n (%)	20	17	15	19	0.7962
Pulmonary disease, n (%)	15	14	5	7	
Renal disease, n (%)	6	11	5	5	0.3085
Liver disease, n (%)	3	5	5	3	0.7886
AJCC Stage 1, n (%)	27	44	36	36	
AJCC Stage 2, n (%)	37	27	25	27	0.1108
AJCC Stage 3, n (%)	24	20	21	29	
AJCC Stage 4, n (%)	12	9	18	8	
Colon, n (%)	67	74	59	61	0.1101
Rectum, n (%)	33	26	41	39	
Median operative time, min (IQR)	175 (130–200)	210 (180–240)	180 (150–240)	185 (150–220)	<0.0001
Median intraoperative blood loss, mL (IQR)	50 (30–100)	50 (50–100)	100 (50–200)	100 (50–150)	0.0002

SD: standard deviation; ASA: American Society of Anaesthesiology; AJCC: American Joint Committee on Cancer; IQR: interquartile range; BMI: Body Mass Index.

3.3. Compliance with ERAS Protocol

Compliance with the ERAS protocol elements in four groups are presented in Figure 2. The mean compliance with the ERAS protocol in the entire study group was 84.8%. Median adherence differed between the groups, 76.9% vs. 92.3% vs. 84.6% vs. 84.6%, respectively ($p < 0.0001$) (Table 2).

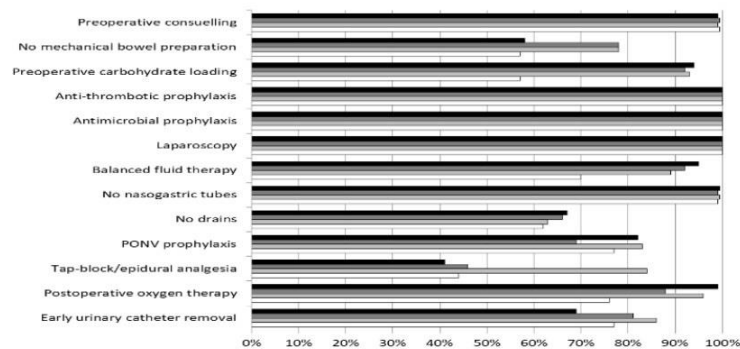


Figure 2. Compliance of the ERAS protocol elements in four groups. ERAS: Enhanced Recovery after Surgery; PONV: postoperative nausea and vomiting.

Table 2. ERAS protocol elements.

Parameter	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	p Value
Median compliance with ERAS protocol, % (IQR)	76.9 (69.2–84.6)	92.3 (84.6–100)	84.6 (76.9–92.3)	84.6 (76.9–92.3)	
Preoperative compliance, % (IQR)	80 (60–100)	100 (90–100)	100 (80–100)	100 (80–100)	<0.0001 *
Intraoperative compliance, % (IQR)	80 (60–80)	80 (80–100)	80 (60–80)	80 (60–80)	
Postoperative compliance, % (IQR)	67 (50–83)	83 (83.3–100)	83 (83–100)	83 (67–83)	
Introduction of full oral diet on the first postoperative day, n (%)	54	83	83	64	<0.0001 **
Mobilisation on the first postoperative day, n (%)	74	92	91	94	<0.0001*
No postoperative use of opioids, n (%)	58	67	58	44	0.0114 ***

* In post hoc analysis: only Group 1 differed from other Groups 2, 3, 4, ** In post hoc analysis: Group 1 differed from Groups 2, 3; Group 2 and 3 differed from Group 4, *** In post hoc analysis: Group 2 differed from Group 4. ERAS: Enhanced Recovery after Surgery; IQR: interquartile range.

3.4. Short-Term Outcomes

There were statistically significant differences between groups in the tolerance of the oral diet (54% vs. 83% vs. 83% vs. 64%, respectively) and mobilisation (74% vs. 92% vs. 91% vs. 94%, respectively) on the first postoperative day. In subsequent groups, time to first flatus decreased (2.5 vs. 2.1 vs. 2.0 vs. 1.7 days, $p = 0.0001$). There were no statistical differences in the postoperative morbidity rate between groups 1, 2, 3 and 4 ($p = 0.4649$) and its severity according to Clavien-Dindo classification ($p = 0.4521$). The median length of hospital stay in groups was 5 vs. 4 vs. 4 vs. 4 days, respectively ($p = 0.0025$) (Table 3). Readmission rate between groups was also comparable (11% vs. 10% vs. 8% vs. 12%, $p = 0.7397$).

Table 3. Postoperative outcomes in analysed groups.

Parameter	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	<i>p</i> Value
Time to first flatus, days $\pm$ SD	2.5 $\pm$ 1.4	2.1 $\pm$ 2.6	2.0 $\pm$ 1.8	1.7 $\pm$ 1.4	0.0001 *
Patients without complications, <i>n</i> (%)	67	77	73	73	0.4649
Patients with complications, <i>n</i> (%)	33	23	27	27	
Clavien-Dindo 1, <i>n</i> (%)	20	10	7	12	
Clavien-Dindo 2, <i>n</i> (%)	4	4	7	6	
Clavien-Dindo 3, <i>n</i> (%)	7	7	10	5	
Clavien-Dindo 4, <i>n</i> (%)	1	2	1	3	
Clavien-Dindo 5, <i>n</i> (%)	1	0	2	1	
Mean length of hospital stay, days $\pm$ SD	6.6 $\pm$ 5.6	5.9 $\pm$ 6.2	4.9 $\pm$ 3.1	5.2 $\pm$ 3.4	0.0025 *
Median length of hospital stay, days (IQR)	5 (4–7)	4 (2–6)	4 (2–7)	4 (3–6)	
Readmission, <i>n</i> (%)	11	10	8	12	

* In post hoc analysis: only Group 1 differed from the other Groups 2, 3, 4. SD: standard deviation; IQR: interquartile range.

3.5. Multivariate Analysis of Factors for Complications

Using multivariate regression model, we observed that only compliance with ERAS protocol (OR 1.81, 95% CI 1.13–2.88, $p = 0.012$) and type of surgery (rectal surgery) (OR 1.62, 95% CI 1.02–2.56, $p = 0.041$) were independent predictors of complications in our group. The remaining demographic parameters such as: Age, comorbidities and stage of disease had no influence on complications.

4. Discussion

This study shows that despite the considerable motivation and efforts of the entire team to maintain high compliance with the ERAS protocol over time, thus sustaining faster recovery and improvement of short-term results (recovery parameters, LOS, complication rate), a small decline is observed. We noticed that there were differences in compliance for some of its elements over time. However, they did not affect short-term outcome such as complications, time to first flatus and LOS. The difference is, however, visible in the number of patients who entered the full oral diet on the first postoperative day and the opioids intake.

In our study, compliance with the ERAS protocol was high in all four analysed groups; however, it decreased in the third and stabilised in the fourth group of patients. The most significant differences in ERAS protocol compliance were in the first two analysed groups. These differences seem obvious, since the introduction of the ERAS protocol is a gradual process. The lowest compliance was in the first group, which is related to the process of implementation, as described in our previous works. We realised that a trained and motivated team is required for its implementation, which will then constantly monitor realisation of the protocol. In one of our previous works, we observed a rapid increase in compliance already after the first 30 patients (first six months after the introduction of ERAS to our unit) [19]. Other authors present a different number of patients in the learning curve, however, they also state that the highest compliance is achieved just after it has been exceeded. The same conclusions can also be drawn from this study. After a short phase of stabilisation, a decrease in implementation is

observed, which results from the routine of applying ERAS protocol. Nevertheless, new employees are coming to each centre, hence the need to prepare appropriate educational materials, guidelines and conduct special training, especially for new residents. Most importantly high compliance requires full involvement of all members of the team who set their priorities for protocol items which are related to their specialty. A similar multidisciplinary approach has been described by Li et al. [20].

Interestingly, despite a slight decrease in ERAS compliance, we recorded a steady increase in the percentage of patients mobilised on the first postoperative day, which in the last group was as high as 94%. In addition, we observed shorter time to first flatus. Unfortunately, we noted a significant decrease in the percentage of successful introductions of the oral diet on the first postoperative day in the last group. Furthermore, we discovered that the latter group had a higher opioid intake. This interesting observation is quite difficult to comment on and most likely is related to the fact that this element of the ERAS protocol is not treated with sufficient attention and perhaps also to an aggressive approach to early mobilisation and the reduced use of TAP block analgesia in our unit.

A similar decrease in compliance with the ERAS protocol is also provided by other authors [21]. In one study, Martin et al. compare four consecutive years, first introduction and then three years after implementation of the ERAS protocol, showing a significant decrease in compliance in the last group, from 77% to 73% [22]. The decrease in compliance with the protocol was not related to worse clinical outcomes (functional recovery and 30-day complication rate). Also, the results presented by Gillissen et al., based on data from 33 Dutch hospitals with a follow-up of 3–5 years, showed stabilisation in the recovery function and the length of hospital stay, despite the decrease in compliance from 75% to 67% (difference was not statistically significant) [23]. Therefore, it seems that despite the initial decline in compliance, it is possible to maintain it at a stable level. This small decrease does not significantly affect convalescence and short-term treatment outcomes. In this study we also confirmed that low adherence to the protocol was an independent risk factor for complications. The relation between compliance and complications was confirmed with multivariate logistic regression analysis we performed. These results are in line with our previous articles. We have shown that better compliance with the ERAS protocol leads to better short-term observations [9,13]. The fact that small decrease in compliance does not significantly affect short-term outcomes might be explained by the hypothesis that, as the ERAS protocol continues, we subconsciously give up elements that seem less important to us. And even a slight decrease in the compliance does not worsen the results.

It is difficult to determine which elements of the ERAS protocol are the most difficult to maintain at a high level. In our study, both preoperative and intraoperative elements were kept constant regardless of the period in which they were analysed. A slight decrease in the compliance with the ERAS protocol resulted mainly from the postoperative elements. Similar results are presented by other authors [23–25]. Both the implementation and maintenance of postoperative elements is difficult. One such element is TAP block and epidural analgesia, and this element is dependent on anaesthesiologists. In our work, the biggest decrease in the last group concerned: TAP block, preoperative carbohydrate loading and balanced fluid therapy, which are elements dependent on anaesthesiologists. This phenomenon may be explained by the relatively high rotation among anaesthesiologists and the difficulty of keeping the training of all newcomers up to date. Multidisciplinary meetings and more rigorous monitoring of the ERAS elements should result in some improvement in the case in point. We also have to comment on the decrease in the number of patients with no mechanical bowel preparation in the last group, which results mainly from the recent increase in the number of patients treated with transanal total mesorectal excision (TaTME) techniques at our unit and changes in bowel preparation patterns [26]. Based on the results of the published work Garfinkle et al., we added oral antibiotics to preoperative preparation.

This study has limitations typical of a single centre study. To maintain a high number of patients enrolled in the study, we analysed both patients with colon and rectal cancer which may also create bias. The main limitation of this study is the lack of a control group—before ERAS implementation or group with very low compliance with the ERAS protocol. In our unit, the ERAS protocol is currently part of routine perioperative care independently of the type of surgery and operated organ; thus,

the results cannot be generalised to different centres with worse protocol performance. Furthermore, the majority of the patients were operated laparoscopically (only a small percentage of conversions) and the data may not be comparable in a group of patients operated with an open approach. Additionally, we analysed only short-term outcomes—within 30 days after surgery.

5. Conclusions

Maintaining a high compliance with the ERAS protocol is possible, despite the slight decrease that occurs within a few years after its implementation. This decrease in compliance does not affect short-term results, which are comparable to those shortly after overcoming the learning curve. The full implementation of the protocol is not possible for every patient, but it seems that it is possible to achieve good short-term results.

Author Contributions: Conceptualization, M.P. (Magdalena Pisarska) and M.P. (Michał Pędziwiatr); Methodology, M.P. (Magdalena Pisarska), A.B., M.W. and M.P. (Michał Pędziwiatr); Data collection, M.P. (Magdalena Pisarska), N.G., P.M. (Piotr Małczak), P.M. (Piotr Major) and K.M.-C.; Data analysis, M.P. (Magdalena Pisarska), P.M. (Piotr Małczak), P.M. (Piotr Major), M.W. and M.P. (Michał Pędziwiatr); Writing-Original Draft Preparation, M.P. (Magdalena Pisarska), M.P. (Michał Pędziwiatr) and P.M. (Piotr Małczak); Writing-Review & Editing, M.P. (Magdalena Pisarska), N.G., A.B. and M.P. (Michał Pędziwiatr); Supervision, M.P. (Michał Pędziwiatr); Project Administration, M.P. (Magdalena Pisarska) and M.P. (Michał Pędziwiatr). All authors have read and approved the final version of the manuscript.

Funding: This work was supported by the Jagiellonian University, Kraków, Poland which had no role in the design of the study; in the collection, analyses, or interpretation of data; in the writing of the manuscript, and in the decision to publish the results.

Acknowledgments: None.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Spanjersberg, W.R.; Van Sambeek, J.D.; Bremers, A.; Rosman, C.; Van Laarhoven, C.J. Systematic review and meta-analysis for laparoscopic versus open colon surgery with or without an ERAS programme. *Surg. Endosc.* **2015**, *29*, 3443–3453. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Vlug, M.S.; Wind, J.; Hollmann, M.W.; Ubbink, D.T.; Cense, H.A.; Engel, A.F.; Gerhards, M.F.; Van Wagensveld, B.A.; Van der Zaag, E.S.; Van Geloven, A.A.; et al. Laparoscopy in combination with fast track multimodal management is the best perioperative strategy in patients undergoing colonic surgery: A randomized clinical trial (LAFA-study). *Ann. Surg.* **2011**, *254*, 868–875. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Greco, M.; Capretti, G.; Beretta, L.; Gemma, M.; Pecorelli, N.; Braga, M. Enhanced recovery program in colorectal surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials. *World J. Surg.* **2014**, *38*, 1531–1541. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Tejedor, P.; Pastor, C.; Gonzalez-Ayora, S.; Ortega-Lopez, M.; Guadalajara, H.; Garcia-Olmo, D. Short-term outcomes and benefits of ERAS program in elderly patients undergoing colorectal surgery: A case-matched study compared to conventional care. *Int. J. Colorectal Dis.* **2018**, *33*, 1251–1258. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Marcotte, J.H.; Patel, K.; Desai, R.; Gaughan, J.P.; Rattigan, D.; Cahill, K.W.; Irons, R.F.; Dy, J.; Dobrowolski, M.; McElhenney, H.; et al. Acute kidney injury following implementation of an enhanced recovery after surgery (ERAS) protocol in colorectal surgery. *Int. J. Colorectal Dis.* **2018**, *33*, 1259–1267. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Gustafsson, U.O.; Oppelstrup, H.; Thorell, A.; Nygren, J.; Ljungqvist, O. Adherence to the ERAS protocol is associated with 5-year survival after colorectal cancer surgery: A retrospective cohort study. *World J. Surg.* **2016**, *40*, 1741–1747. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Askild, D.; Segelman, J.; Gedda, C.; Hjern, F.; Pekkari, K.; Gustafsson, U.O. The impact of perioperative fluid therapy on short-term outcomes and 5-year survival among patients undergoing colorectal cancer surgery—A prospective cohort study within an ERAS protocol. *Eur. J. Surg. Oncol.* **2017**, *43*, 1433–1439. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

8. Pędziwiatr, M.; Małczak, P.; Mizera, M.; Witowski, J.; Torbicz, G.; Major, P.; Pisarska, M.; Wysocki, M.; Budzyński, A. There is no difference in outcome between laparoscopic and open surgery for rectal cancer: A systematic review and meta-analysis on short- and long-term oncologic outcomes. *Tech. Coloproctol.* **2017**, *21*, 595–604. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
9. Pisarska, M.; Pędziwiatr, M.; Małczak, P.; Major, P.; Ochendusko, S.; Zub-Pokrowiecka, A.; Kulawik, J.; Budzyński, A. Do we really need the full compliance with ERAS protocol in laparoscopic colorectal surgery? A prospective cohort study. *Int. J. Surg.* **2016**, *36*, 377–382. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
10. ERAS Compliance Group. The impact of enhanced recovery protocol compliance on elective colorectal cancer resection: Results from an international registry. *Ann. Surg.* **2015**, *261*, 1153–1159. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
11. Ljungqvist, O.; Scott, M.; Fearon, K.C. Enhanced recovery after surgery: A review. *JAMA Surg.* **2017**, *152*, 292–298. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Pędziwiatr, M.; Pisarska, M.; Kisielewski, M.; Major, P.; Mydlowska, A.; Rubinkiewicz, M.; Winiarski, M.; Budzyński, A. ERAS protocol in laparoscopic surgery for colonic versus rectal carcinoma: Are there differences in short-term outcomes? *Med. Oncol.* **2016**, *33*, 56. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Pędziwiatr, M.; Pisarska, M.; Kisielewski, M.; Matłok, M.; Major, P.; Wierdak, M.; Budzyński, A.; Ljungqvist, O. Is ERAS in laparoscopic surgery for colorectal cancer changing risk factors for delayed recovery? *Med. Oncol.* **2016**, *33*, 25. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Pisarska, M.; Małczak, P.; Major, P.; Wysocki, M.; Budzyński, A.; Pędziwiatr, M. Enhanced recovery after surgery protocol in oesophageal cancer surgery: Systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* **2017**, *12*, e0174382. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Pędziwiatr, M.; Pisarska, M.; Major, P.; Grochowska, A.; Matłok, M.; Przeczek, K.; Stefura, T.; Budzyński, A.; Kłęk, S. Laparoscopic colorectal cancer surgery combined with enhanced recovery after surgery protocol (ERAS) reduces the negative impact of sarcopenia on short-term outcomes. *Eur. J. Surg. Oncol.* **2016**, *42*, 779–787. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Pędziwiatr, M.; Wierdak, M.; Nowakowski, M.; Pisarska, M.; Stanek, M.; Kisielewski, M.; Matłok, M.; Major, P.; Kłęk, S.; Budzyński, A. Cost minimization analysis of laparoscopic surgery for colorectal cancer within the enhanced recovery after surgery (ERAS) protocol: A single-centre, case-matched study. *Wideochir. Inne Tech. Maloinwazyjne* **2016**, *11*, 14–21. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Agha, R.A.; Borrelli, M.R.; Vella-Baldacchino, M.; Thavayogan, R.; Orgill, D.P.; STROCSS Group. The STROCSS statement: Strengthening the reporting of cohort studies in surgery. *Int. J. Surg.* **2017**, *46*, 198–202. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Kisielewski, M.; Pędziwiatr, M.; Matłok, M.; Major, P.; Migaczewski, M.; Kołodziej, D.; Zub-Pokrowiecka, A.; Pisarska, M.; Budzyński, P.; Budzyński, A. Enhanced recovery after colorectal surgery in elderly patients. *Wideochir. Inne Tech. Maloinwazyjne* **2015**, *10*, 30–36.
19. Pędziwiatr, M.; Kisielewski, M.; Wierdak, M.; Stanek, M.; Natkaniec, M.; Matłok, M.; Major, P.; Małczak, P.; Budzyński, A. Early implementation of enhanced recovery after surgery (ERAS®) protocol—Compliance improves outcomes: A prospective cohort study. *Int. J. Surg.* **2015**, *21*, 75–81. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
20. Li, L.; Jin, J.; Min, S.; Liu, D.; Liu, L. Compliance with the enhanced recovery after surgery protocol and prognosis after colorectal cancer surgery: A prospective cohort study. *Oncotarget* **2017**, *8*, 53531–53541. [[PubMed](#)]
21. Bakker, N.; Cakir, H.; Doodeman, H.J.; Houdijk, A.P. Eight years of experience with enhanced recovery after surgery in patients with colon cancer: Impact of measures to improve adherence. *Surgery* **2015**, *157*, 1130–1136. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Martin, D.; Roulin, D.; Addor, V.; Blanc, C.; Demartines, N.; Hübner, M. Enhanced recovery implementation in colorectal surgery—temporary or persistent improvement? *Langenbecks Arch. Surg.* **2016**, *401*, 1163–1169. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Gillissen, F.; Hoff, C.; Maessen, J.M.; Winkens, B.; Teeuwen, J.H.; Von Meyenfeldt, M.F.; Dejong, C.H. Structured synchronous implementation of an enhanced recovery program in elective colonic surgery in 33 hospitals in The Netherlands. *World J. Surg.* **2013**, *37*, 1082–1093. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Hendry, P.O.; Hausel, J.; Nygren, J.; Lassen, K.; Dejong, C.H.; Ljungqvist, O.; Fearon, K.C.; Enhanced Recovery after Surgery Study Group. Determinants of outcome after colorectal resection within an enhanced recovery programme. *Br. J. Surg.* **2009**, *96*, 197–205. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

25. Gillissen, F.; Ament, S.M.; Maessen, J.M.; Dejong, C.H.; Dirksen, C.D.; van der Weijden, T.; Von Meyenfeldt, M.F. Sustainability of an enhanced recovery after surgery program (ERAS) in colonic surgery. *World J. Surg.* **2015**, *39*, 526–533. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Garfinkle, R.; Abou-Khalil, J.; Morin, N.; Ghitulescu, G.; Vasilevsky, C.A.; Gordon, P.; Demian, M.; Boutros, M. Is there a role for oral antibiotic preparation alone before colorectal surgery? ACS-NSQIP analysis by coarsened exact matching. *Dis. Colon Rectum* **2017**, *60*, 729–737. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]



© 2018 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

5.3 Compliance with the ERAS protocol and 3-year survival after laparoscopic surgery for non-metastatic colorectal cancer

Magdalena Pisarska, Grzegorz Torbicz, Natalia Gajewska, Mateusz Rubinkiewicz, Mateusz Wierdak, Piotr Major, Andrzej Budzyński, Olle Ljungqvist, Michał Pędziwiatr

World Journal of Surgery, 2019; 43: 2552–2560

Impact Factor ISI: 2,768

Punktacja MNiSW (2019): 100,000



Compliance with the ERAS Protocol and 3-Year Survival After Laparoscopic Surgery for Non-metastatic Colorectal Cancer

Magdalena Pisarska^{1,2} · Grzegorz Torbicz¹ · Natalia Gajewska¹ · Mateusz Rubinkiewicz¹ ·
Mateusz Wierdak¹ · Piotr Major^{1,2} · Andrzej Budzyński^{1,2} · Olle Ljungqvist³ ·
Michał Pędziwiatr^{1,2} 

© The Author(s) 2019

Abstract

Introduction Enhanced recovery after surgery (ERAS) pathways have been proven to enhance postoperative recovery, reduce morbidity, and reduce length of hospital stay after colorectal cancer surgery. However, despite the benefits of the ERAS program on short-term results, little is known about its impact on long-term results.

Objective The aim of the study was to determine the association between adherence to the ERAS protocol and long-term survival after laparoscopic colorectal resection for non-metastatic cancer.

Material and Methodology Between 2013 and 2016, 350 patients underwent laparoscopic colorectal cancer resection in the 2nd Department of General Surgery, Jagiellonian University Medical College, and were enrolled for further analysis. The relationship between the rate of compliance with the ERAS protocol and 3-year survival was analyzed according to the Kaplan–Meier method with log-rank tests. Patients were divided into two groups according to their degree of adherence to the ERAS interventions: Group 1 (109 patients), < 80% adherence, and Group 2 (241 patients), ≥ 80% adherence. The primary outcome was overall 3-year survival. The secondary outcomes were postoperative complications, length of hospital stay, and recovery parameters.

Results The groups were similar in terms of demographics and surgical parameters. The median compliance to ERAS interventions was 85.2%. The Cox proportional model showed that AJCC III (HR 3.28, 95% CI 1.61–6.59, $p = 0.0021$), postoperative complications (HR 2.63, 95% CI 1.19–5.52, $p = 0.0161$), and compliance with ERAS protocol < 80% (HR 3.38, 95% CI 2.23–5.21, $p = 0.0102$) were independent predictors for poor prognosis. Additionally, analysis revealed that adherence to the ERAS protocol in Group 2 with ≥ 80% adherence was associated with a significantly shorter length of hospital stay (6 vs. 4 days, $p < 0.0001$), a lower rate of postoperative complications (44.7% vs. 23.3%, $p < 0.0001$), and improved functional recovery parameters: tolerance of oral diet (53.4% vs. 81.5%, $p < 0.0001$) and mobilization (77.7% vs. 96.1%, $p < 0.0001$) on the first postoperative day.

Conclusions and Relevance This study reports an association between adherence to the ERAS protocol and long-term survival after laparoscopic colorectal resection for non-metastatic cancer. Lower adherence to the protocol, independent from stage of cancer and postoperative complications, was an independent risk factors for poorer survival rates.

✉ Michał Pędziwiatr
michal.pedziwiatr@uj.edu.pl

¹ 2nd Department of General Surgery, Jagiellonian University Medical College, Kopernika 21, 31-501 Kraków, Poland

² Centre for Research, Training and Innovation in Surgery (CERTAIN Surgery), Kraków, Poland

³ Department of Surgery, Faculty of Medicine and Health, School of Health and Medical Sciences, Örebro University, Örebro, Sweden

Introduction

Many studies have shown that the enhanced recovery after surgery (ERAS) protocol accelerates convalescence, reduces complications, and shortens hospital stay after colorectal cancer surgery [1–3]. It also reduces the rate of complications and delayed recovery in patients with traditional risk factors (demographic parameters and stage of the disease) [4, 5]. Other research has reported that prolonged hospital stay and complications are associated with a lower level of compliance with some ERAS protocol elements that are mostly under the control of the care giver, such as fluid balance, preoperative carbohydrate loading, or surgical technique [6–9]. The use of catheters, drains, and obviously the development of postoperative complications also prolong hospital stay. Several previous studies have shown that compliance with the ERAS protocol is strongly correlated with short-term outcomes, such as postoperative complications, readmission rate, and shortened length of hospital stay [10–13]. An increase in compliance to the ERAS protocol from high to very high/complete has also been associated with further improvement in short-term outcomes [14]. This is important because large data suggest that postoperative complications may not only have an impact in the short term, but may also affect long-term life expectancy [15]. Two published studies, one in elective orthopedic surgery and another following elective open colorectal cancer surgery, reported that the introduction of ERAS principles was associated with improved long-term survival [11, 16]. The reasons for this association is unknown. The aim of this study was to analyze whether the level of adherence with the ERAS protocol had any impact on long-term survival after laparoscopic colorectal resection for cancer.

Material and methods

A prospective observation was undertaken with post hoc analysis of consecutive colorectal cancer patients operated between 2013 and 2016. ERAS protocol was introduced in 2013 as a standard protocol for perioperative care in our department. Each patient is initially planned for laparoscopy, and an open-surgery approach is performed mainly in the case of conversion or when an extended multivisceral resection is required. Follow-up was conducted based on oncology visits, imaging studies, and CEA measurements carried out in accordance with recent oncological guidelines. Follow-up controls are carried out every 3–6 months for the first 2 years, and thereafter every 6 months for the next 3 years according to European society for medical oncology (ESMO) guidelines [17]. The

exact date of death of patients who passed away was established using information from the national personal identification number database (PESEL).

Inclusion and exclusion criteria

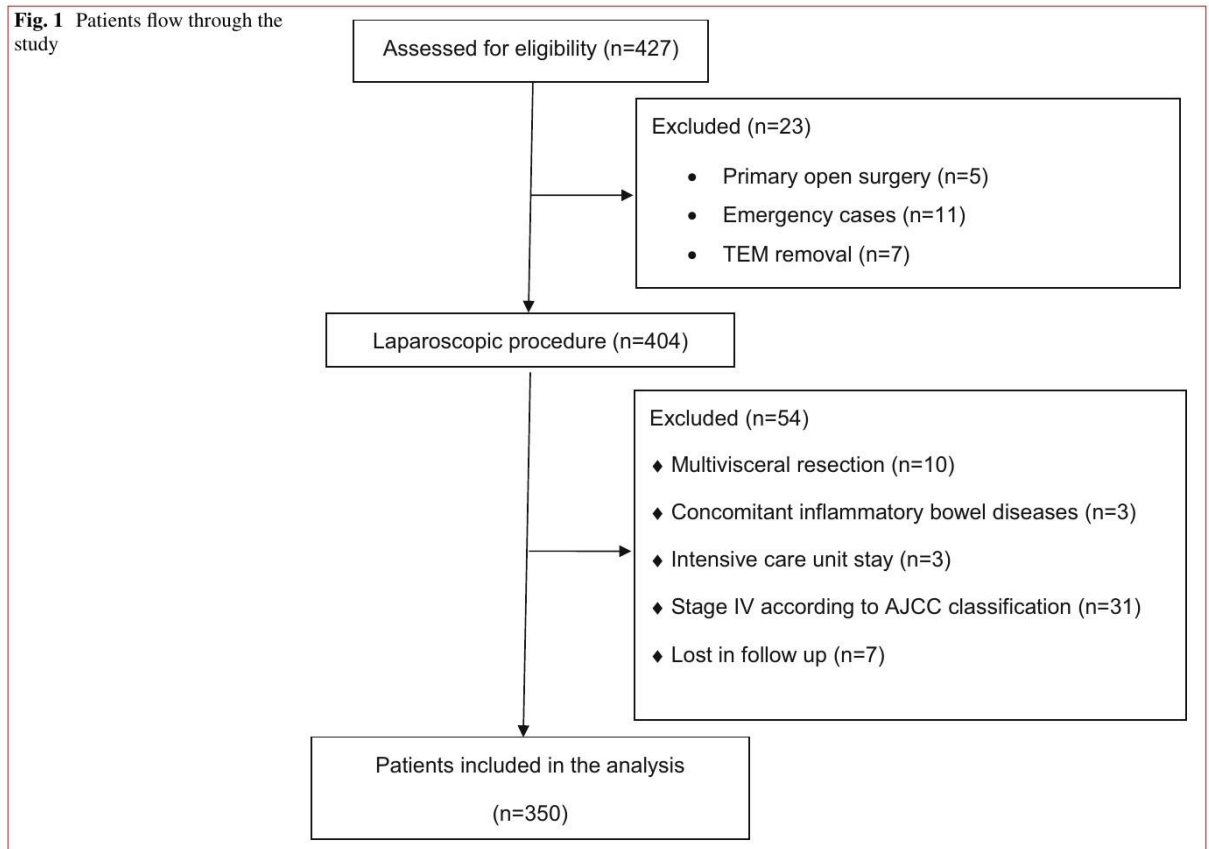
Inclusion criteria were age over 18 years, histopathologically confirmed adenocarcinoma of colon or rectum, initial laparoscopic approach, and patients with at least 12 months of follow-up. Exclusion criteria were emergency or initially open surgery, transanal endoscopic microsurgery (TEM), concomitant inflammatory bowel diseases, and patients with stage IV cancer according to the AJCC classification. Figure 1 shows the patients' flow through the study. In all patients, the 16-item ERAS protocol was applied (Table 1). Mean compliance with ERAS protocol elements in entire group was 85.2%.

Operative technique

Following anesthesia, patients were placed in the low lithotomy position. After creating pneumoperitoneum (12 mm Hg), 4–6 trocars (5–12 mm) were inserted depending on the type of resection. A standard 10-mm 30° laparoscope camera was used together with a set of Olympus laparoscopic hand instruments. The procedure consisted of medial-to-lateral laparoscopic mobilization of the segment of the colon followed by dissection of the bowel together with blood vessels and the accompanying mesocolon and lymph nodes. In the case of rectal carcinoma, concomitant total mesorectal excision and defunctioning loop ileostomy were performed. For vessel sealing, we used either Ethicon Harmonic ACE®, Olympus THUNDERBEAT® or Covidien LigaSure® (according to the surgeon's preference). Greater vessels were clipped with titanium clips. The specimen was extracted via transverse minilaparotomy, which was protected with Applied Medical Alexis Wound Protector®. The continuity of the bowel was restored using a circular stapler (left hemicolectomy, sigmoid resection, rectal resection) or with extracorporeal or intracorporeal side-to-side anastomosis (right hemicolectomy). Neither nasogastric tubes nor drains were used routinely. Finally, bilateral *transversus abdominis* plane block (TAP block) under ultrasound guidance was used at the end of the surgery (20 mL of 0.25% bupivacaine solution on each side).

Outcome measures

The patients were divided into two groups depending on the level of compliance with ERAS protocol (above or below 80% compliance). Compliance was assessed similarly to Gustafsson et al. [11], including elements that were primarily decided by the staff and delivered before and

Fig. 1 Patients flow through the study**Table 1** ERAS protocol used in our department

1. Preoperative counselling and patient's education
2. No bowel preparation (oral bowel preparation in the case of low rectal resection with TME and defunctioning loop ileostomy) plus oral neomycin 3 × 4 g and Metronidazole 3 × 500 mg on the day before surgery)
3. Preoperative carbohydrate loading (400 ml of Nutricia preOp® 2 h prior surgery)
4. Antithrombotic prophylaxis (Clexane® 40 mg sc. starting in the evening prior surgery)
5. Antibiotic prophylaxis (preoperative cefuroxime 1,5 g + metronidazole 0,5 g iv 30–60 min. prior surgery)
6. Laparoscopic surgery
7. Balanced intravenous fluid therapy (< 2500 mL intravenous fluids during the day of surgery, less than 150 mmol sodium)
8. No nasogastric tubes postoperatively
9. No drains left routinely for colonic resections, one drain placed for < 24 h in case of TME
10. TAP block and standard anesthesia protocol
11. Urinary catheter removal on the first postoperative day
12. Prevention of postoperative nausea and vomiting (PONV) (dexamethasone 8 mg iv., ondansetron 8 mg iv., metoclopramide 10 mg iv.)
13. Postoperative oxygenation therapy (4–6 l/min.)
14. Early oral feeding (oral nutritional supplement 4 h postoperatively—Nutricia Nutridrink® or Nestlé Impact®, light hospital diet and oral nutritional supplements on the first postoperative day, full hospital diet in the second postoperative day)
15. Avoiding opioids, multimodal analgesia (oral when possible—paracetamol 4 × 1 g, ibuprofen 2 × 200 mg, metamizole 2 × 500 mg, or ketoprofen 2 × 100 mg)
16. Full mobilization on the first postoperative day (getting out of bed, going to toilette, walking along the corridor, at least 4 h out of bed)

Compliance was calculated from elements 1–13 (items of which implementation was depending on the medical staff). Elements 14–16 are convalescence parameters

during the day of surgery. It was calculated as the number of interventions fulfilled/ $13 \times 100\%$ (total number of preoperative, intra and early postoperative interventions). These elements were chosen because their use was mainly dependent on the medical staff. Postoperative compliance is also influenced by the previous treatments and can, to a large extent, be regarded as outcomes. For this reason, they were not included in the calculation.

The primary outcome was overall 3-year survival. The secondary outcomes were postoperative complications, length of hospital stay and recovery parameters.

Statistical analysis

All data were analyzed with Statsoft STATISTICA v.13 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA). The results are presented as mean $\pm$ standard deviation (SD), median and interquartile range (IQR), and hazard ratio (HR) with 95% confidence intervals (CI) when appropriate. The study of categorical variables used the Chi-square test of independence. The Shapiro–Wilk test was used to check for normal distribution of data, and Student's *t* test was used for normally distributed quantitative data. For non-normally distributed quantitative variables, the Mann–Whitney *U* test was used. For the purposes of further analysis, the entire group of patients was divided into subgroups depending on compliance with the ERAS protocol ($< 80\%$ and $\geq 80\%$). This was the target compliance with the ERAS protocol in our department [18]. Survival data were analyzed according to the Kaplan–Meier method. The log-rank test was used to detect differences between groups. Univariate and multivariate analysis was performed using Cox proportional hazards. The variables from $p < 0.05$ have been included in the model. Results were considered statistically significant when the *p* value was found to be less than 0.05.

Ethical approval

The study was approved by the local ethics review committee (approval number 1072.6120.225.2017). All procedures have been performed in accordance with the ethical standards laid down in the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments.

Results

Characteristics of the study group

During the study period, 427 patients with colorectal cancer were treated in our department. Figure 1 shows the patients' flow through the study and the reasons for

exclusion. In total, 350 patients were enrolled for further analysis (181 males, 169 females). The mean age was 64.4 years (19–94 years). The demographic analysis of the group is shown in Table 2.

Group 1 included 109 patients and Group 2 included 241 patients. There were no statistically significant differences between groups for the demographic parameters sex, age, BMI, ASA scale, and comorbidities. The groups were also comparable in terms of location and characteristics of their tumor/s (Table 2).

A subgroup analysis demonstrated that $> 80\%$ compliance with ERAS protocol was associated with better survival among patients with colorectal cancer (Fig. 2). The median time of follow-up was 35 months (mean 35.6 months, range 12–60 months). Three patients died within 30 days after surgery in ICU care, because of respiratory failure in two cases (as a result of pneumonia) and anastomotic leakage in one case.

A univariate analysis of overall survival (Table 3) showed that age ≥ 65 years (HR 3.33, 95% CI 1.32–8.23, $p = 0.0037$), ASA scale III–IV (HR 3.92, 95% CI 1.91–7.74, $p = 0.0006$), cardiovascular disease (HR 3.28, 95% CI 1.52–7.44, $p = 0.0009$), renal disease (HR 2.96, 95% CI 1.13–7.74, $p = 0.0269$), AJCC stage III (HR 2.86, 95% CI 1.44–5.81, $p = 0.0031$), postoperative complications (HR 2.46, 95% CI 1.22–4.76, $p = 0.0133$), and $< 80\%$ compliance with the ERAS protocol (HR 4.51, 95% CI 3.29–21.21, $p = 0.0018$) were predictors for poor prognosis.

The Cox proportional model showed that only AJCC III (HR 3.28, 95% CI 1.61–6.59, $p = 0.0021$), postoperative complications (HR 2.63, 95% CI 1.19–5.52, $p = 0.0161$), and $< 80\%$ compliance with ERAS protocol (HR 3.38, 95% CI 2.23–5.21, $p = 0.0102$) were independent predictors for poor prognosis and shorter survival.

According to the Kaplan–Meier curves, 3-year overall survival was 88% in Group 2 and 76% in Group 1. The risk of death 3 years after surgery was lowered by 56%, HR 0.44 (0.21–0.91) in Group 2 compared to Group 1.

There were statistically significant differences in short-term outcomes between groups. There were more complications in Group 1 compared to Group 2 (44% vs. 23.2%, $p < 0.0001$), without a difference in severity according to the Clavien–Dindo classification ($p = 0.6277$). Median length of stay (LOS) was significantly lower in Group 2 (6 vs. 4 days, $p < 0.0001$). Readmission rate was comparable in both groups (9.2% vs. 9.1%, $p = 0.9999$), respectively. Functional recovery was also improved with better compliance. Both tolerance of an oral diet on the first postoperative day (53.2% vs. 81.3%, $p < 0.0001$) and mobilization of a patient on the day of surgery (78% vs. 96.3%, $p < 0.0001$) was better in Group 2. The percentage of patients who did not require administration of opioid

Table 2 Demographic analysis of patient groups

Parameter	Group 1 < 80%	Group 2 ≥ 80%	<i>p</i> value
Number of patients, <i>n</i>	109	241	–
Females, <i>n</i> (%)	54 (49.5%)	113 (46.9%)	0.6454
Males, <i>n</i> (%)	55 (50.5%)	128 (53.1%)	
Mean age, years ± SD	64.9 ± 14.3	63.8 ± 13.9	0.3291
BMI, kg/m ² ± SD	26.1 ± 4.2	26.7 ± 5.2	0.3405
ASA 1, <i>n</i> (%)	6 (5.5%)	9 (3.7%)	0.5739
ASA 2, <i>n</i> (%)	61 (56%)	153 (63.6%)	
ASA 3, <i>n</i> (%)	39 (35.8%)	74 (30.7%)	
ASA 4, <i>n</i> (%)	3 (2.7%)	5 (2%)	
Any comorbidity, <i>n</i> (%)	75 (68.8%)	158 (65.6%)	0.5510
Cardiovascular, <i>n</i> (%)	40 (36.7%)	81 (33.6%)	0.5739
Hypertension, <i>n</i> (%)	53 (48.6%)	119 (49.4%)	0.8961
Diabetes, <i>n</i> (%)	23 (21.1%)	38 (15.8%)	0.2232
Pulmonary disease, <i>n</i> (%)	11 (10.1%)	20 (8.3%)	0.5846
Renal disease, <i>n</i> (%)	8 (7.3%)	14 (5.8%)	0.5849
Formation of stoma	23 (21.1%)	66 (27.4%)	0.2112
Median operative time, min. (IQR)	180 (140–240)	190 (160–230)	0.7148
Median intraoperative blood loss, mL (IQR)	100 (50–100)	100 (50–150)	0.7797
Conversion, <i>n</i> (%)	5 (4.6%)	7 (2.9%)	0.4231
Need for blood transfusion, <i>n</i> (%)	9 (8.3%)	21 (8.7%)	0.8876
Colon, <i>n</i> (%)	71 (65.1%)	155 (64.3%)	0.8816
Rectum, <i>n</i> (%)	38 (34.9%)	86 (35.7%)	
Neoadjuvant treatment, <i>n</i> (%)	19 (17.4%)	59 (24.5%)	0.1422
Adjuvant chemotherapy, <i>n</i> (%)	37 (33.9%)	62 (25.7%)	0.1139
AJCC stage I, <i>n</i> (%)	40 (36.7%)	101 (41.9%)	0.6425
AJCC stage II, <i>n</i> (%)	36 (33.0%)	75 (31.1%)	
AJCC stage III, <i>n</i> (%)	33 (30.3%)	65 (27.0%)	
Tumor grade G1, <i>n</i> (%)	11 (16.0%)	27 (17.1%)	0.5287
Tumor grade G2, <i>n</i> (%)	49 (71.0%)	118 (74.7%)	
Tumor grade G3, <i>n</i> (%)	9 (13.0%)	13 (8.2%)	

drugs was not statistically significant between groups (51.4% vs. 40.2%, $p = 0.052$). Short-term outcomes are presented in Table 4.

Discussion

The novel finding in this study is that compliance with the ERAS protocol was an independent predictor of improved 3-year survival after laparoscopic colorectal resections. The 3-year risk of death was more than three times higher in patients with compliance < 80%. In addition, other well-known predictors of poorer survival rates also influenced survival, including postoperative complications and stage III of colorectal cancer. There were no differences in study groups in terms of baseline demographic

characteristics, ASA score and stage of cancer, nor for the use adjuvant chemotherapy.

ERAS protocols in elective colorectal surgery have been widely accepted, and the evidence behind the benefits and safety of ERAS has repeatedly been shown [11, 18, 19]. The adoption of ERAS principles is increasing due to significantly better short-term outcomes, but less is known about what ERAS can bring to long-term outcomes. Large database studies have shown an association between postoperative complications and reduced long-term survival after major surgery [15]. Similar findings were recently reported for open colorectal cancer surgery in ERAS-managed care [11, 15]: Improved compliance with the ERAS protocol was associated with the improved short-term benefits of fewer postoperative complications, which in turn was associated with a 42% reduction in 5-year

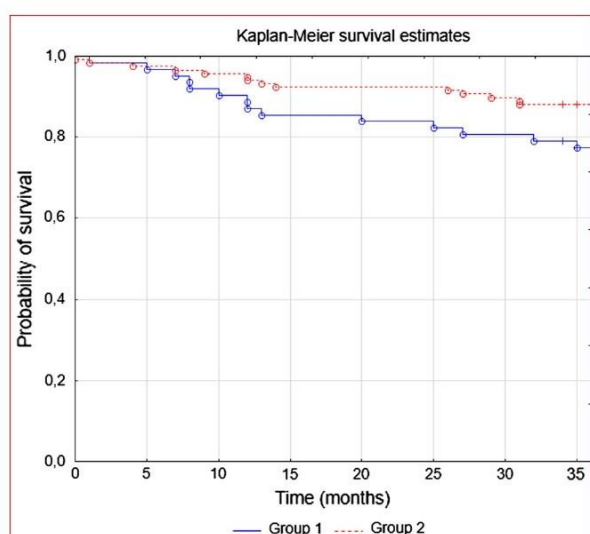


Fig. 2 Kaplan–Meier curves of overall survival according to compliance with ERAS protocol. Patients who had > 80% compliance with ERAS protocol showed significantly improved survival rates compared with patients with less than 80%, $p = 0.0007$ (Log-rank test for equality of survival functions)

mortality. Our study is one of the first focusing on patients operated only with laparoscopic technique. This allowed us to achieve a homogenous group of patients.

There are several potential explanations why better compliance with ERAS protocols contributed to improved survival. Firstly, it has been shown that improved adherence to the protocol leads to not only shorter recovery but

also lowers postoperative complication rates [14]. This was also the case in the present study, as were return of key functions which resulted in shorter length of postoperative stay. Previous studies have confirmed that the occurrence of postoperative complications has a great impact on long-term outcomes [15, 20]. This could be the result of either delayed adjuvant treatment or no adjuvant treatment at all in complicated cases. An analysis of Merkow et al. showed that only 70% of uncomplicated stage III cancer patients receive postoperative chemotherapy, and this rate drops dramatically when major postoperative complications occur [21]. This factor, together with prolonged length of stay and readmission, has been also confirmed by Malietzis in a meta-analysis of 15 studies [22]. Moreover, Tevis et al. observed that even though adjuvant treatment is administered within the window of opportunity, patients suffering from postoperative complications still had a poorer prognosis [23]. Other factors than the delay in starting postoperative chemotherapy may also contribute to postoperative survival. Less stress during uncomplicated surgery may improve the function of the immune system, and this in turn may enhance the resistance to relapsing cancer and manage any remaining cancer cells [24]. In the present study, both adherence to ERAS protocol and development complications were independent risk factors for the multivariate analyses, which suggest they both contribute to the outcomes. Our results are in line with Gustafsson et al. who confirmed the association between increased adherence to the ERAS protocol and improved colorectal cancer-specific 5-year survival. It seems that our

Table 3 Univariate analysis of overall survival

Parameter	HR (95% CI)	<i>p</i> value
Sex (female vs. male)	0.87 (0.42–1.81)	0.7411
Age (< 65 vs. ≥ 65 years)	3.33 (1.32–8.23)	0.0037
BMI (< 25 vs. ≥ 25 kg/2)	1.44 (0.69–2.99)	0.3264
ASA scale (I–II vs. III–IV)	3.92 (1.91–7.74)	0.0006
Neoadjuvant treatment (yes vs. no)	0.32 (0.07–1.33)	0.1184
Cardiovascular disease (no vs. yes)	3.28 (1.52–7.44)	0.0009
Hypertension (no vs. yes)	1.16 (0.56–2.39)	0.6826
Diabetes (no vs. yes)	1.55 (0.69–3.47)	0.2907
Pulmonary disease (no vs. yes)	2.09 (0.86–5.13)	0.1045
Renal disease (no vs. yes)	2.96 (1.13–7.74)	0.0269
Tumor location (rectum vs. colon)	0.61 (0.13–2.91)	0.5122
AJCC (I–II vs. III)	2.86 (1.44–5.81)	0.0031
Time of the surgery (< 200 vs. > 200 min.)	2.02 (0.97–4.99)	0.0501
Intraoperative blood loss (< 200 vs. > 200 mL)	1.11 (0.42–2.687)	0.8491
Postoperative complications (no vs. yes)	2.46 (1.22–4.76)	0.0133
Compliance with ERAS protocol (≥ 80% vs. < 80%)	4.51 (3.29–21.21)	0.0018

Table 4 Short-term outcomes in analyzed groups

Parameter	Group 1 < 80%	Group 2 ≥ 80%	<i>p</i> value
Tolerating oral diet on the first postoperative day, <i>n</i> (%)	58 (53.2%)	196 (81.3%)	< 0.0001
Mobilization on the first postoperative day, <i>n</i> (%)	85 (78.0%)	232 (96.3%)	< 0.0001
No postoperative use of opioids, <i>n</i> (%)	56 (51.4%)	97 (40.2%)	0.0520
Time to first flatus, days ± SD	2.32 ± 1.53	1.90 ± 2.05	0.0040
Patients without complications, <i>n</i> (%)	61 (56.0%)	185 (76.8%)	< 0.0001
Patients with complications, <i>n</i> (%)	48 (44.0%)	56 (23.2%)	
Clavien–Dindo 1, <i>n</i> (%)	22 (45.8%)	25 (44.6%)	0.6277
Clavien–Dindo 2, <i>n</i> (%)	9 (18.8%)	16 (28.6%)	
Clavien–Dindo 3, <i>n</i> (%)	12 (25.0%)	11 (19.6%)	
Clavien–Dindo 4, <i>n</i> (%)	4 (8.3%)	2 (3.6%)	
Clavien–Dindo 5, <i>n</i> (%)	1 (2.1%)	2 (3.6%)	
Mean length of hospital stay, days ± SD	8.11 ± 8.23	5.48 ± 6.76	< 0.0001
Median length of hospital stay, days (IQR)	6 (4–8)	4 (3–6)	
Readmission, <i>n</i> (%)	10 (9.2%)	22 (9.1%)	0.9999

results are comparable when looking at their Kaplan–Meier survival estimates, although we set different cutoff values of adherence (70% vs. 80%).

We also confirmed that better compliance to the ERAS protocol results in better short-term results. This not only shortens LOS and enhances convalescence, but also reduces the morbidity rates. This has been previously studied elsewhere [6, 11, 14, 18]. Subsequently, an extensive systematic review by Messenger et al. of 34 studies containing 10,861 laparoscopic resections identified protocol compliance as the most frequently reported and most influential predictive factor for outcomes of ERAS perioperative care following laparoscopic colorectal resection [25].

A key mechanism of ERAS protocols improving postoperative outcomes is stress minimization and the reduction in insulin resistance [26–28]. ERAS impacts immune function by minimizing the inflammatory responses, and this may affect long-term survival after cancer surgery. A better-preserved immune competence, which includes specific HLA-DR immune response, might protect against potential consequences of dissemination of cancer cells and in consequence distant metastases [29–31]. Minimally invasive techniques also reduce this aspect of the stress response [32–34]. Moreover, the philosophy of ERAS involved many aspects of perioperative care. It is believed and often shown that its success lays rather in the aggregation of marginal gains and multimodal approach rather than in one particular element [14, 35].

There are limitations of our study. To assess survival, we used the national personal identification number database (PESEL) which allows for determination of the date of death but does not provide information on cancer-specific death. The compliance of ERAS protocol in our group was not equal throughout the whole study and was

lower at the early stages [10, 14]. Additionally, we lack detailed data of the adjuvant treatment because a significant proportion of patients were treated outside our oncology department, and therefore, we were not able to confirm which chemotherapy had been administered. We also decided to include 13 elements rather than all 16 for compliance analysis. The way we studied compliance was to investigate the adherence to items that are subject to staff decisions (pre- and intraoperatively), leaving aside postoperative elements that depend on compliance levels in the earlier phases as was shown in our results and reported elsewhere (11, should also be available in most other short-term studies).. This way of compliance calculations has been previously used in other studies[11]. All our patients are actively encouraged to get out of bed, start eating and drinking (meaning that in terms of implementation of these items we would get 100% compliance to these items). However, not all of them are getting out of bed and tolerating oral diet in part due to poor compliance in the earlier phases.

Conclusions

This study reports an association between adherence to the ERAS® Society Guidelines and long-term survival after laparoscopic colorectal resection for non-metastatic cancer. Lower adherence to the protocol, together with stage of cancer and postoperative complications, was an independent risk factor for poorer 3-year survival rates. Due to the lack of data about disease-specific survival and type of adjuvant treatment, our study requires confirmation via other similar analyses. Nevertheless, the findings suggest

that ERAS brings benefits in oncologic surgery beyond the early postoperative period.

Author contribution MP contributed to study conception and design, acquisition of data, analysis and interpretation of data, statistical analyses, drafting of manuscript, and critical revision of manuscript. GT and NG contributed to acquisition of data, analysis and interpretation of data, statistical analyses, and drafting of manuscript. MR, PM, and MW contributed to acquisition of data and analysis and interpretation of data. AB helped in study conception and design and critical revision of manuscript. OL analyzed and interpreted the data and critically revised the manuscript. MP contributed to study conception and design, and drafting and critical revision of the manuscript.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest OL is the co-founder and acting Executive Chairman of the ERAS Society (www.erassociety.org). The remaining authors declare no conflict of interest.

Open Access This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

References

1. Ljungqvist O, Scott M, Fearon KC (2017) Enhanced recovery after surgery: a review. *JAMA Surg* 152(3):292–298
2. Greco M et al (2014) Enhanced recovery program in colorectal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Surg* 38(6):1531–1541 <https://doi.org/10.1007/s00268-013-2416-8>
3. Spanjersberg WR et al (2015) Systematic review and meta-analysis for laparoscopic versus open colon surgery with or without an ERAS programme. *Surg Endosc* 29(12):3443–3453
4. Pędziwiatr M et al (2016) ERAS protocol in laparoscopic surgery for colonic versus rectal carcinoma: are there differences in short-term outcomes? *Med Oncol* 33(6):56
5. Jørgensen CC et al (2015) Postoperative morbidity and mortality in type-2 diabetics after fast-track primary total hip and knee arthroplasty. *Anesth Analg* 120(1):230–238
6. Group, E.C. (2015) The impact of enhanced recovery protocol compliance on elective colorectal cancer resection: results from an international registry. *Ann Surg* 261(6):1153–1159
7. Vlug MS et al (2011) Laparoscopy in combination with fast track multimodal management is the best perioperative strategy in patients undergoing colonic surgery: a randomized clinical trial (LAFA-study). *Ann Surg* 254(6):868–875
8. Basse L et al (2005) Functional recovery after open versus laparoscopic colonic resection: a randomized, blinded study. *Ann Surg* 241(3):416–423
9. Gustafsson UO et al (2008) Pre-operative carbohydrate loading may be used in type 2 diabetes patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 52(7):946–951
10. Pędziwiatr M et al (2015) Early implementation of enhanced recovery after surgery (ERAS®) protocol—compliance improves outcomes: a prospective cohort study. *Int J Surg* 21:75–81
11. Gustafsson UO et al (2016) Adherence to the ERAS protocol is associated with 5-year survival after colorectal cancer surgery: a retrospective cohort study. *World J Surg* 40(7):1741–1747 <https://doi.org/10.1007/s00268-016-3460-y>
12. Carli F et al (2009) An integrated multidisciplinary approach to implementation of a fast-track program for laparoscopic colorectal surgery. *Can J Anaesth* 56(11):837–842
13. Carli F, Clemente A (2014) Regional anesthesia and enhanced recovery after surgery. *Minerva Anesthesiol* 80(11):1228–1233
14. Pisarska M et al (2016) Do we really need the full compliance with ERAS protocol in laparoscopic colorectal surgery? A prospective cohort study. *Int J Surg* 36(Pt A):377–382
15. Khuri SF et al. (2005) Determinants of long-term survival after major surgery and the adverse effect of postoperative complications. *Ann Surg* 242(3): 326–41 (**discussion 341–3**)
16. Savaridas T et al. (2013) Reduced medium-term mortality following primary total hip and knee arthroplasty with an enhanced recovery program. A study of 4,500 consecutive procedures. *Acta Orthop* 84(1): 40–3
17. Glynne-Jones R et al. (2018) Rectal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 29(Supplement_4): iv263
18. Pędziwiatr M et al (2016) Is ERAS in laparoscopic surgery for colorectal cancer changing risk factors for delayed recovery? *Med Oncol* 33(3):25
19. Pędziwiatr M et al (2018) Current status of enhanced recovery after surgery (ERAS) protocol in gastrointestinal surgery. *Med Oncol* 35(6):95
20. Artinyan A et al (2015) Infectious postoperative complications decrease long-term survival in patients undergoing curative surgery for colorectal cancer: a study of 12,075 patients. *Ann Surg* 261(3):497–505
21. Merkow RP et al (2013) Effect of postoperative complications on adjuvant chemotherapy use for stage III colon cancer. *Ann Surg* 258(6):847–853
22. Malietzis G et al (2015) Factors implicated for delay of adjuvant chemotherapy in colorectal cancer: a meta-analysis of observational studies. *Ann Surg Oncol* 22(12):3793–3802
23. Tevis SE et al (2013) Postoperative complications in patients with rectal cancer are associated with delays in chemotherapy that lead to worse disease-free and overall survival. *Dis Colon Rectum* 56(12):1339–1348
24. Horowitz M et al (2015) Exploiting the critical perioperative period to improve long-term cancer outcomes. *Nat Rev Clin Oncol* 12(4):213–226
25. Messenger DE et al (2017) Factors predicting outcome from enhanced recovery programmes in laparoscopic colorectal surgery: a systematic review. *Surg Endosc* 31(5):2050–2071
26. Veenhof AA et al (2012) Surgical stress response and postoperative immune function after laparoscopy or open surgery with fast track or standard perioperative care: a randomized trial. *Ann Surg* 255(2):216–221
27. Mari G et al (2016) ERAS protocol reduces IL-6 secretion in colorectal laparoscopic surgery: results from a randomized clinical trial. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 26(6):444–448
28. Gjessing PF et al (2015) Single-dose carbohydrate treatment in the immediate preoperative phase diminishes development of postoperative peripheral insulin resistance. *Clin Nutr* 34(1):156–164
29. Wikberg ML et al (2017) Neutrophil infiltration is a favorable prognostic factor in early stages of colon cancer. *Hum Pathol* 68:193–202

30. Martínez AB, Longás J, Ramírez JM (2017) A model for lymphocyte activation in open versus laparoscopic surgery in colorectal cancer patients in enhanced recovery after surgery (ERAS) protocols. *Int J Colorectal Dis* 32(6):913–916
31. Allendorf JD et al (1999) Increased tumor establishment and growth after open vs laparoscopic surgery in mice may be related to differences in postoperative T-cell function. *Surg Endosc* 13(3):233–235
32. Tsamis D et al (2012) Systemic inflammatory response after laparoscopic and conventional colectomy for cancer: a matched case-control study. *Surg Endosc* 26(5):1436–1443
33. Arezzo A et al (2013) Laparoscopy for rectal cancer reduces short-term mortality and morbidity: results of a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc* 27(5):1485–1502
34. Antoniou SA et al (2015) Laparoscopic colorectal surgery confers lower mortality in the elderly: a systematic review and meta-analysis of 66,483 patients. *Surg Endosc* 29(2):322–333
35. Gustafsson UO et al (2013) Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: enhanced recovery after surgery (ERAS[®]) society recommendations. *World J Surg* 37(2):259–284 <https://doi.org/10.1007/s00268-012-1772-0>

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

6. ZGODA KOMISJI BIOETYCZNEJ

1072.6120.225.2017

OPINIA

nr 1072.6120.225.2017 z dnia 30 listopada 2017 roku

Na zebraniu w dniu 30 listopada 2017 r. Komisja zapoznała się z wnioskiem z dnia 14 listopada 2017 r.

złożonym:

przez kierownika tematu: **dr hab. med. Michał Pędziwiatr**
zatrudnionego **II Katedra Chirurgii Ogólnej UJCM**
31 – 501 Kraków, ul. Kopernika 21

oraz jego merytorycznym uzasadnieniem dotyczącym przeprowadzenia eksperymentu medycznego pt. „Stopień realizacji protokołu opieki okołoperacyjnej ERAS a wyniki leczenia pacjentów operowanych z powodu raka jelita grubego”.

Do wniosku dołączono:

1. Protokół badania wersja 1 z dnia 09.11.2017 r.
2. Lista piśmiennictwa, wersja 1 z dnia 09.11.2017 r.
3. Zyciorys naukowy Wnioskodawcy.
4. Oświadczenie o braku załączenia formularza informacji dla pacjenta, formularza zgody uczestnika badania, formularza o ochronie danych osobowych.
5. Oświadczenie o realizacji projektu w ramach prac badawczych UJ/UJCM.

Komisja wyraża pozytywną opinię w sprawie przeprowadzenia wnioskowanego badania - na warunkach określonych we wniosku oraz dodatkowo zastrzegając:

1/ obowiązki przedstawienia Komisji:

- wszystkich zmian w protokole mających wpływ na przebieg oraz ocenę badania,
- zawiadomienia o przyczynach przedwczesnego zakończenia badania,
- sprawozdania w toku przeprowadzanych badań - co sześć miesięcy,
- raportu końcowego.

Badanie może być prowadzone do dnia 30 listopada 2018 roku.

Skład i działanie Komisji zgodne z GCP oraz wymogami lokalnymi.
Lista członków Komisji biorących udział w posiedzeniu stanowi załącznik do niniejszego dokumentu.

Kraków, dnia 30 listopada 2017 r.

Przewodniczący
Komisji Bioetycznej UJ

prof. dr hab. n. med. Piotr Thor

OPINIA KOMISJI BIOETYCZNEJ UJ
DO WYŁĄCZNEGO WYKORZYSTANIA
DLA CELÓW STATUTOWYCH
UNIwersytetu Jagiellońskiego



UNIwersytet
JAGIELLOŃSKI
W KRAKOWIE

Komisja Bioetyczna

Uniwersytetu

Jagiellońskiego

ul. Podwale 3/5

PL 31-118 Kraków

tel. +48 (12) 37 04 386

kbet@cm-uj.krakow.pl

www.kbet.cm-uj.krakow.pl

7. OMÓWIENIE CYKLU PUBLIKACJI

Do we really need the full compliance with ERAS protocol in laparoscopic colorectal surgery? A prospective cohort study

Korzyści z wprowadzenia protokołu Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) w chirurgii jelita grubego są dobrze udokumentowane w piśmiennictwie. Obejmują one zmniejszenie odsetka powikłań pooperacyjnych i skrócenie czasu pobytu w szpitalu. Pojawiły się pierwsze doniesienia sugerujące, że wraz ze wzrostem stopnia realizacji protokołu ERAS poprawie ulegają krótkoterminowe wyniki leczenia. Obserwacje te dotyczyły jednak grupy pacjentów, u których punkt odcięcia realizacji wyniósł 70%.

W pierwszej pracy w cyklu sprawdzono, czy dalszy wzrost stopnia realizacji protokołu przyczynia się do poprawy wyników leczenia. Przeanalizowano wyniki leczenia 251 kolejnych pacjentów operowanych z powodu raka jelita grubego w latach 2013–2016. Do badania włączono pełnoletnich chorych z potwierdzonym histopatologicznie gruczolakorakiem jelita grubego, których opieka okołoperacyjna prowadzona była w oparciu o protokół ERAS. Z badania wykluczono chorych operowanych doraźnie lub z założenia klasycznie, operowanych techniką TaTME (*transanal total mesorectal excision*) lub TEM (*transanal endoscopic microsurgery*), u których wykonano resekcję wielonarządową, z towarzyszącymi chorobami zapalnymi jelit lub wymagających pobytu na oddziale intensywnej terapii bezpośrednio po zabiegu operacyjnym (brak możliwości realizacji protokołu ERAS). Pacjentów podzielono na trzy grupy w zależności od procentowej realizacji protokołu: <70% (grupa 1), 70–90% (grupa 2), >90% (grupa 3). Grupa 1. liczyła 70 chorych, grupa 2 – 65 osób, a 3 – 116 pacjentów. W analizie uwzględniono następujące parametry: parametry rekonwalescencji (tolerancja doustnej

diety, uruchomienie po zabiegu, zapotrzebowanie na opioidowe leki przeciwbólowe), czas powrotu czynności przewodu pokarmowego, odsetek powikłań pooperacyjnych i stopień ich ciężkości wyrażony w klasyfikacji Clavien–Dindo, czas pobytu w szpitalu i odsetek ponownych przyjęć do szpitala do 30 dni od wypisu.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami pod względem parametrów demograficznych takich jak: płeć, wiek, BMI (Body Mass Index), skala ryzyka okołoperacyjnego ASA (American Society of Anaesthesiology), choroby towarzyszące, umiejscowienie i stopień zaawansowania guza zgodnie z klasyfikacją AJCC (American Joint Committee on Cancer). Mediana czasu trwania zabiegu (180 min vs. 190 min vs. 180 min, $p = 0,1593$) i śródoperacyjnej utraty krwi (50 ml vs. 100 ml vs. 70 ml, $p = 0,0667$) w poszczególnych grupach były porównywalne.

Powikłania wystąpiły u 67 pacjentów (26,7%) i różniły się istotnie statystycznie pomiędzy grupami 1, 2 i 3 zarówno pod względem ilości (35,7% vs. 35,4% vs. 19%, $p = 0,0024$) jak i ciężkości wyrażonej zgodnie z klasyfikacją Clavien–Dindo ($p = 0,0198$). Odsetki ponownych przyjęć do szpitala w trakcie 30 dni od zabiegu były porównywalne pomiędzy grupami (8,6% vs. 4,6% vs. 6,9%, $p = 0,6469$). Odnotowano również istotne różnice pomiędzy grupami w zakresie parametrów rekonwalescencji – tolerancji doustnej diety w 1. dobie pooperacyjnej (52,8% vs. 78,5% vs. 87,9%, $p < 0,00001$) i odsetkiem pacjentów uruchomionych w dobie zabiegu (68,6% vs. 92,3% vs. 99,1%, $p < 0,00001$). Między grupami zaistniały także istotne różnice pod względem czasu pobytu w szpitalu (mediana 6 dni vs. 4 dni vs. 3 dni, $p < 0,00001$).

Wykazano, że wzrost stopnia realizacji protokołu ERAS z wysokiego do bardzo wysokiego/pełnego (grupa 2 i 3) pozwala na dalszą poprawę krótkoterminowych wyników leczenia. Pełna realizacja protokołu pozwala na redukcję powikłań i ma pozytywny wpływ

na przyspieszenie parametrów rekonwalescencji przy jednoczesnym utrzymaniu akceptowalnego czasu trwania hospitalizacji.

Is it possible to maintain high compliance with the enhanced recovery after surgery (ERAS) protocol? A cohort study of 400 consecutive colorectal cancer patients

W ciągu ostatnich dwóch dziesięcioleci wykazano, że nowoczesna opieka okołoperacyjna ERAS poprawia rekonwalescencję, skraca czas pobytu w szpitalu (LOS – length of hospital stay) i obniżają częstość powikłań w chirurgii jelita grubego. Udowodniono również, że wzrost realizacji protokołu koreluje z dalszą poprawą wyników. Jednym z elementów protokołu ERAS jest stałe monitorowanie jego realizacji wśród pacjentów. Istnieją bowiem obawy dotyczące możliwości utrzymania wysokiej zgodności protokołu przez dłuższy okres czasu.

Celem drugiej pracy należącej do cyklu jest więc odpowiedzenie na pytanie czy jest możliwe utrzymanie wysokiego stopnia realizacji protokołu przez długi czas od jego wprowadzenia. Z tego powodu przeanalizowano grupę 400 kolejnych pacjentów z rakiem jelita grubego operowanych laparoskopowo w latach 2012–2017 w ośrodku referencyjnym. Pacjentów podzielono na 4 równe grupy po 100 pacjentów. U każdego wprowadzono obowiązujący w naszym ośrodku od 2012 r. 16 elementowy protokół ERAS.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami dotyczących parametrów demograficznych, grupy różniły się jednak w parametrach operacyjnych: śródoperacyjnej utracie krwi ($p = 0,0002$) oraz czasie zabiegu ($p < 0,0001$). Średni stopień realizacji protokołu wyniósł 84,8%, a mediana w kolejnych grupach 1., 2., 3. i 4. wynosiła odpowiednio 76,9% vs. 92,3% vs. 84,6% vs. 84,6%. Wykazano istotne różnice pomiędzy grupami pod względem

parametrów rekonwalescencji, takich jak uruchomienie po zabiegu (74% vs. 92% vs. 91% vs. 94%, $p < 0,001$), tolerancja doustnej diety (54% vs. 83% vs. 83% vs. 64%, $p < 0,001$) czy zapotrzebowanie na leki opioidowe ($p = 0,0114$). Czas od zabiegu do powrotu czynności przewodu pokarmowego malał w kolejnych grupach (2,5 dnia vs. 2,1 dnia vs. 2,0 dni vs. 1,7 dnia, $p = 0,0001$). Odsetek powikłań ($p = 0,4649$), stopień ich ciężkości wyrażonej w klasyfikacji Clavien–Dindo ($p = 0,4521$) jak również i odsetek ponownych przyjęć do szpitala ($p = 0,7397$) był porównywalny w grupach. Mediana czasu pobytu na oddziale wyniosła odpowiednio 5 dni vs. 4 dni vs. 4 dni vs. 4 dni ($p = 0,0025$).

Compliance with the ERAS protocol and 3-year survival after laparoscopic surgery for non-metastatic colorectal cancer

Wcześniejsze badania wykazały, że stopień realizacji protokołu ERAS koreluje z krótkoterminowymi wynikami leczenia, w tym odsetkiem powikłań pooperacyjnych. Jest to ważne odkrycie, ponieważ duże badania pokazują, że powikłania pooperacyjne wpływają również na wyniki długoterminowe – przeżycia odległe. Dane dotyczące wpływu protokołu ERAS na przeżycia odległe są skąpe. Celem badania było więc ustalenie, czy stopień zgodności z protokołem ma wpływ na przeżycie odległe w grupie pacjentów poddanych planowym laparoskopowym resekcjom jelita grubego z powodu nierozsianego gruczolaka.

Do badania włączono pacjentów operowanych w latach 2013–2016. W analizowanym okresie w naszym ośrodku zabiegom kolorektalnym poddano 427 chorych. Po uwzględnieniu kryteriów włączenia i wyłączenia analizą objęto wyniki uzyskane u 350 chorych, których podzielono na 2 grupy w zależności od stopnia realizacji protokołu ERAS.

Za punkt odcięcia uznana została realizacja wynosząca 80%. W grupie 1. było 109, a w grupie 2. – 241 pacjentów.

Nie odnotowano między grupami istotnych statystycznie różnic dotyczących parametrów demograficznych jak również umiejscowienia i stopnia zaawansowania nowotworu. Mediana czasu trwania obserwacji wyniosła 35 miesięcy. Jednoczynnikowa analiza przeżycia wykazała, że wiek ponad 65 lat, stopień III i IV w skali ASA, choroby sercowo-naczyniowe i choroby nerek, stopień zaawansowania nowotworu III wg skali AJCC, powikłania pooperacyjne a także realizacja protokołu poniżej 80% wiążą się z gorszym rokowaniem w tej grupie pacjentów. W modelu proporcjonalności Coxa wykazano, że tylko AJCC III (HR 3,28; 95% CI 1,61–6,59; $p = 0,0021$), obecność powikłań pooperacyjnych (HR 2,63; 95% CI 1,19–5,52; $p = 0,0161$) i realizacja protokołu w zakresie mniejszym niż 80% (HR 3,38; 95% CI 2,23–5,21; $p = 0,0102$) są niezależnymi czynnikami krótszego przeżycia. Zgodnie z krzywymi Kaplana–Meiera odsetki chorych, którzy przeżyli 3 lata, wyniosły: 76% w grupie 1., a 88% w grupie 2.

8. PODSUMOWANIE WYNIKÓW

Stosowanie protokołu ERAS poprawia krótkoterminowe wyniki leczenia pacjentów operowanych laparoskopowo z powodu gruczolaka jelita grubego. Przyspiesza rekonwalescencję (tolerancję doustnej diety, uruchomienie po zabiegu operacyjnym) i zmniejsza zapotrzebowanie na leki opioidowe, redukuje odsetek powikłań pooperacyjnych, skraca czas trwania hospitalizacji przy niezmiennym odsetku ponownych przyjęć do szpitala. Wpływ protokołu ERAS na wyniki krótkoterminowe koreluje jednak ze stopniem jego realizacji. Im wyższa realizacja ścieżki ERAS, tym lepsze wyniki krótkoterminowe.

Wielu autorów podaje w wątpliwość możliwość utrzymania wysokiego stopnia realizacji protokołu ERAS przez kilka lat od jego wprowadzenia. W naszym materiale również okazuje się, że z czasem dochodzi do niewielkiego spadku w tym zakresie. Nie ma to jednak niekorzystnego wpływu na wyniki krótkoterminowe. Parametry rekonwalescencji, odsetek powikłań, czas pobytu w szpitalu i odsetek ponownych przyjęć na oddział jest porównywalny w ciągu całego analizowanego okresu kilku lat od jego wprowadzenia.

Stopień realizacji protokołu ERAS wpływa również na wyniki długoterminowe. Niski stopień realizacji protokołu ERAS, obok wysokiego stopnia zaawansowania nowotworu oraz powikłań pooperacyjnych, jest niezależnym czynnikiem pogarszającym przeżycia odległe.

9. WNIOSKI

Rozwijając ogólne cele cyklu prowadzonych badań, wykazano, że w grupie pacjentów operowanych laparoskopowo z powodu gruczolaka jelita grubego:

- wysoki stopień realizacji protokołu ERAS poprawia krótkoterminowe wyniki leczenia
- wzrost stopnia realizacji protokołu ERAS z wysokiego do bardzo wysokiego/pełnego pozwala na dalszą poprawę krótkoterminowych wyników leczenia: redukcję powikłań, przyspieszenie parametrów rekonwalescencji przy jednoczesnym utrzymaniu akceptowalnego czasu trwania hospitalizacji
- jest możliwe utrzymanie wysokiego stopnia realizacji protokołu w długim czasie po jego wprowadzeniu
- stopień realizacji protokołu ERAS może wpływać na przeżycia odległe
- niski stopień realizacji protokołu ERAS jest niezależnym czynnikiem pogarszającym przeżycia odległe (obok wysokiego stopnia zaawansowania nowotworu oraz powikłań pooperacyjnych) w analizowanej przez nas grupie pacjentów.

10. STRESZCZENIE

Wstęp

Chorych na raka jelita grubego poddaje się rozległym zabiegom resekcyjnym, a w przebiegu choroby zasadniczej dochodzi u nich do znacznego zmniejszenia rezerw organizmu. Każda operacja wiąże się z urazem, którego wielkość jest proporcjonalna do rodzaju i rozległości interwencji, a jego wyznacznikiem jest wzrost insulinooporności. Jest to zjawisko niekorzystne, ponieważ opóźnia rekonwalescencję, a także zwiększa ryzyko powikłań pooperacyjnych, co negatywnie wpływa na odległe wyniki leczenia poprzez opóźnienie leczenia uzupełniającego w postaci chemio- lub/i radioterapii. Stąd od kilku lat wprowadza się postępowanie zmierzające do zmniejszenia urazu związanego z przeprowadzanym zabiegiem i jego niekorzystnych następstw – służy temu zastosowanie nowoczesnego wieloczynnikowego protokołu opieki okołoperacyjnej Enhanced Recovery After Surgery (ERAS). Okazuje się, że zastosowanie kilkunastu istotnych elementów w okresie okołoperacyjnym działa synergistycznie, zmniejszając uraz wywołany zabiegiem operacyjnym, redukuje insulinooporność, skraca czas katabolizmu organizmu związanego z zabiegiem, co w konsekwencji prowadzi do skrócenia czasu trwania rekonwalescencji.

W licznych badaniach udowodniono, że zastosowanie ścieżki ERAS w chirurgii kolorektalnej przyczynia się do zmniejszenia częstości występowania powikłań pooperacyjnych, przyspiesza rehabilitację pacjentów, a przez to skraca czasu trwania hospitalizacji średnio o 3–5 dni. Wiadomo, że protokół ERAS można wdrożyć jako schemat rutynowej opieki okołoperacyjnej, niektórzy autorzy podają jednak w wątpliwość, czy jego realizacja na wysokim poziomie przez dłuższy czas jest możliwa. W ostatnim czasie pojawiły się również pierwsze doniesienia sugerujące, że stopień realizacji protokołu może wpływać na odległe wyniki leczenia onkologicznego.

Cel

Głównym celem badań jest określenie wpływu stopnia realizacji protokołu ERAS na krótkoterminowe wyniki (odsetek śmiertelności i powikłań pooperacyjnych, czas pobytu w szpitalu i parametry rekonwalescencji) leczenia pacjentów operowanych z powodu raka jelita grubego. Na kolejnym etapie oceniona została możliwość utrzymania wysokiej realizacji protokołu przez kolejne lata jego stosowania. Na końcu podjęta została próba określenia związku pomiędzy stopniem jego realizacji a odległymi wynikami onkologicznymi.

Materiał i metody

Badaniem objęci zostali kolejni pacjenci operowani z powodu raka jelita grubego w Klinice Chirurgii Endoskopowej, Metabolicznej oraz Nowotworów Tkanek Miękkich Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie. U każdego z pacjentów opieka okołooperacyjna prowadzona była w oparciu o 16-elementowy protokół ERAS.

Podsumowanie wyników

Stosowanie protokołu ERAS poprawia krótkoterminowe wyniki leczenia pacjentów operowanych laparoskopowo z powodu gruczolakoraka jelita grubego: przyspiesza rekonwalescencję (tolerancję doustnej diety i uruchomienie po zabiegu operacyjnym) oraz zmniejsza zapotrzebowanie na leki opioidowe, redukuje odsetek powikłań pooperacyjnych, skraca czas trwania hospitalizacji przy niezmienionym odsetku ponownych przyjęć do szpitala. Wpływ protokołu ERAS na wyniki krótkoterminowe koreluje jednak ze stopniem jego realizacji. Im wyższa jego realizacja, tym lepsze krótkoterminowe wyniki leczenia.

Utrzymanie wysokiego stopnia realizacji protokołu jest możliwe, mimo że z czasem dochodzi do jego niewielkiego obniżenia. Nie ma to jednak niekorzystnego wpływu na wyniki krótkoterminowe. Parametry rekonwalescencji, odsetek powikłań, czas pobytu

w szpitalu i odsetek ponownych przyjęć na oddział są porównywalne w poszczególnych grupach.

Wydaje się, że stopień realizacji protokołu ERAS może również wpływać na wyniki długoterminowe. Niski stopień realizacji protokołu ERAS, obok wysokiego stopnia zaawansowania nowotworu oraz powikłań pooperacyjnych, jest niezależnym czynnikiem pogarszającym wyniki leczenia pod względem odsetków przeżyć odległych w analizowanej grupie pacjentów.

11. STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM

Introduction

Patients undergoing surgery for colorectal cancer are a special group of patients. Not only performed resections are extensive, but also the underlying disease significantly depletes regenerative capacities of the body. It is well known that every surgical procedure is associated with an injury, the size of which is proportional to the type and extent of the intervention. The size of surgical trauma in postoperative period is proportional to the increase in insulin resistance. This unfavourable phenomenon delays convalescence and increases the risk of postoperative complications. Its occurrence negatively affects long-term outcomes by delaying adjuvant treatment – chemo- and/or radiotherapy. Hence, for several years, a specific program had been developed and introduced to reduce trauma associated with the surgery and its adverse consequences. In addition to the introduction of minimally invasive surgical techniques, the use of a modern multimodal care protocol for Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) served this purpose.

Its most important elements include: preoperative counselling and patient`s education (e.g. resignation of alcohol and tobacco consumption, introducing regular physical activity, improving nutritional status), no routine bowel preparation, rich carbohydrate drink 2 hours before surgery, no premedication, no routine use of nasogastric tube and drains, minimally invasive surgical techniques, modification of postoperative pain management, prevention of postoperative nausea and vomiting, prevention of hypothermia during and immediately after surgery, early catheter removal from the bladder, balanced intraoperative fluid therapy, early oral feeding and mobilization after surgery, and constant monitoring of protocol implementation. It has been proven that use of those several important elements in the perioperative period acts synergistically reducing the injury caused by surgery, reducing

insulin resistance, shortening the time of catabolism associated with surgery eventually leading to a shortened recovery period.

Numerous works have proven that ERAS application in colorectal surgery contributed to a reduction in the incidence of postoperative complications by up to 40%. Its use significantly accelerated the convalescence and thus shortened the length of hospital stay by an average of 3-5 days. It should also be mentioned that ERAS introduction did not have any adverse effects on the patients. Both the mortality rate and the frequency of readmissions were comparable to the group of patients whose perioperative care was based on traditional care.

Aim

The main aim of the study was to determine the impact of compliance to ERAS protocol on the results in a group of patients operated for colorectal cancer. The first stage was to determine the impact of compliance on short-term results such as mortality, complication rate, length of hospital stay and convalescence parameters (tolerating oral diet, mobilization, and need for opioids on the day of surgery). The next stage checked whether it is possible to maintain high compliance of the protocol for a long time. Finally I tried to determine the relationship between the compliance and distant oncological results.

Material and methods

Consecutive patients with colon or rectal cancer undergoing laparoscopic resection in the 2nd Department of General Surgery JU MC were included in the study and prospectively analysed. In all patients the 16-item ERAS protocol was applied.

Results submit

The use of ERAS protocol improves short-term results of laparoscopic surgery for colorectal adenocarcinoma: accelerates convalescence (tolerance of an oral diet, mobilization after surgery and need for opioid drugs), reduces morbidity, reduces the length of hospital stay with the same percentage of hospital readmissions. However, its impact on short-term results correlates with the level of protocol implementation. The higher compliance with the protocol, the better short-term results. Maintaining a high level of implementation of the protocol is possible despite the slight decrease over time. However, this has no adverse effect on short-term results. Recovery parameters, percentage of complications, duration of hospital stay and percentage of readmissions to the hospital are comparable in groups. The compliance with ERAS protocol seems to also affect long-term results. Low compliance with ERAS protocol, along with the higher stage of cancer and postoperative complications, is an independent factor worsening long-term survival.

12. SPIS PIŚMIENNICTWA

1. Abraham, N.S., Young, J.M., Solomon, M.J., 2004. Meta-analysis of short-term outcomes after laparoscopic resection for colorectal cancer. *Br J Surg* 91, 1111–1124.
2. Agha, R.A., Borrelli, M.R., Vella-Baldacchino, M., Thavayogan, R., Orgill, D.P., STROCCS Group, 2017. The STROCCS statement: Strengthening the Reporting of Cohort Studies in Surgery. *Int J Surg* 46, 198–202.
3. Allendorf, J.D., Bessler, M., Horvath, K.D., Marvin, M.R., Laird, D.A., Whelan, R.L., 1999. Increased tumor establishment and growth after open vs laparoscopic surgery in mice may be related to differences in postoperative T-cell function. *Surg Endosc* 13, 233–235.
4. Antoniou, S.A., Antoniou, G.A., Koch, O.O., Pointner, R., Granderath, F.-A., 2015. Laparoscopic colorectal surgery confers lower mortality in the elderly: a systematic review and meta-analysis of 66,483 patients. *Surg Endosc* 29, 322–333.
5. Arezzo, A., Passera, R., Scozzari, G., Verra, M., Morino, M., 2013. Laparoscopy for rectal cancer reduces short-term mortality and morbidity: results of a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc* 27, 1485–1502.
6. Artinyan, A., Orcutt, S.T., Anaya, D.A., Richardson, P., Chen, G.J., Berger, D.H., 2015. Infectious postoperative complications decrease long-term survival in patients undergoing curative surgery for colorectal cancer: a study of 12,075 patients. *Ann Surg* 261, 497–505.
7. Asklid, D., Segelman, J., Gedda, C., Hjern, F., Pekkari, K., Gustafsson, U.O., 2017. The impact of perioperative fluid therapy on short-term outcomes and 5-year survival among patients undergoing colorectal cancer surgery - A prospective cohort study within an ERAS protocol. *Eur J Surg Oncol* 43, 1433–1439.
8. Awad, S., Varadhan, K.K., Ljungqvist, O., Lobo, D.N., 2013. A meta-analysis of randomised controlled trials on preoperative oral carbohydrate treatment in elective surgery. *Clin Nutr* 32, 34–44.
9. Bakker, N., Cakir, H., Doodeman, H.J., Houdijk, A.P.J., 2015. Eight years of experience with Enhanced Recovery After Surgery in patients with colon cancer: Impact of measures to improve adherence. *Surgery* 157, 1130–1136.

10. Basse, L., Jakobsen, D.H., Bardram, L., Billesbølle, P., Lund, C., Mogensen, T., Rosenberg, J., Kehlet, H., 2005. Functional recovery after open versus laparoscopic colonic resection: a randomized, blinded study. *Ann. Surg* 241, 416–423.
11. Carli, F., Charlebois, P., Baldini, G., Cachero, O., Stein, B., 2009. An integrated multidisciplinary approach to implementation of a fast-track program for laparoscopic colorectal surgery. *Can J Anaesth* 56, 837–842.
12. Carli, F., Clemente, A., 2014. Regional anesthesia and enhanced recovery after surgery. *Minerva Anestesiol* 80, 1228–1233.
13. Delaney, C.P., Zutshi, M., Senagore, A.J., Remzi, F.H., Hammel, J., Fazio, V.W., 2003. Prospective, randomized, controlled trial between a pathway of controlled rehabilitation with early ambulation and diet and traditional postoperative care after laparotomy and intestinal resection. *Dis. Colon Rectum* 46, 851–859.
14. ERAS Compliance Group, 2015. The impact of Enhanced Recovery Protocol Compliance on elective colorectal cancer resection: results from an international registry. *Ann Surg* 261, 1153–1159.
15. Garfinkle, R., Abou-Khalil, J., Morin, N., Ghitulescu, G., Vasilevsky, C.-A., Gordon, P., Demian, M., Boutros, M., 2017. Is there a role for oral antibiotic preparation alone before colorectal surgery? ACS-NSQIP analysis by coarsened exact matching. *Dis Colon Rectum* 60, 729–737.
16. Gatt, M., Anderson, A.D.G., Reddy, B.S., Hayward-Sampson, P., Tring, I.C., MacFie, J., 2005. Randomized clinical trial of multimodal optimization of surgical care in patients undergoing major colonic resection. *Br J Surg* 92, 1354–1362.
17. Gillissen, F., Ament, S.M.C., Maessen, J.M.C., Dejong, C.H.C., Dirksen, C.D., van der Weijden, T., von Meyenfeldt, M.F., 2015. Sustainability of an enhanced recovery after surgery program (ERAS) in colonic surgery. *World J Surg* 39, 526–533.
18. Gillissen, F., Hoff, C., Maessen, J.M.C., Winkens, B., Teeuwen, J.H.F.A., von Meyenfeldt, M.F., Dejong, C.H.C., 2013. Structured synchronous implementation of an enhanced recovery program in elective colonic surgery in 33 hospitals in The Netherlands. *World J Surg* 37, 1082–1093.

19. Gjessing, P.F., Hagve, M., Fuskevåg, O.-M., Revhaug, A., Irtun, Ø., 2015. Single-dose carbohydrate treatment in the immediate preoperative phase diminishes development of postoperative peripheral insulin resistance. *Clin Nutr* 34, 156–164.
20. Glynne-Jones, R., Wyrwicz, L., Tiret, E., Brown, G., Rödel, C., Cervantes, A., Arnold, D., ESMO Guidelines Committee, 2017. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 28, iv22–iv40.
21. Greco, M., Capretti, G., Beretta, L., Gemma, M., Pecorelli, N., Braga, M., 2014. Enhanced recovery program in colorectal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Surg* 38, 1531–1541.
22. Gustafsson, U.O., Hausel, J., Thorell, A., Ljungqvist, O., Soop, M., Nygren, J., Enhanced Recovery After Surgery Study Group, 2011. Adherence to the enhanced recovery after surgery protocol and outcomes after colorectal cancer surgery. *Arch Surg* 146, 571–577.
23. Gustafsson, U.O., Nygren, J., Thorell, A., Soop, M., Hellström, P.M., Ljungqvist, O., Hagström-Toft, E., 2008. Pre-operative carbohydrate loading may be used in type 2 diabetes patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 52, 946–951.
24. Gustafsson, U.O., Oppelstrup, H., Thorell, A., Nygren, J., Ljungqvist, O., 2016. Adherence to the ERAS protocol is associated with 5-year survival after colorectal cancer surgery: a retrospective cohort study. *World J Surg* 40, 1741–1747.
25. Gustafsson, U.O., Scott, M.J., Schwenk, W., Demartines, N., Roulin, D., Francis, N., McNaught, C.E., Macfie, J., Liberman, A.S., Soop, M., Hill, A., Kennedy, R.H., Lobo, D.N., Fearon, K., Ljungqvist, O., Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society, for Perioperative Care, European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), International Association for Surgical Metabolism and Nutrition (IASMEN), 2013. Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *World J Surg* 37, 259–284.
26. Hendry, P.O., Hausel, J., Nygren, J., Lassen, K., Dejong, C.H.C., Ljungqvist, O., Fearon, K.C.H., Enhanced Recovery After Surgery Study Group, 2009. Determinants of outcome after colorectal resection within an enhanced recovery programme. *Br J Surg* 96, 197–205.

27. Hill, A.G., Srinivasa, S., Kehlet, H., 2015. The LAFA study. *Ann. Surg.* 261, e31.
28. Horowitz, M., Neeman, E., Sharon, E., Ben-Eliyahu, S., 2015. Exploiting the critical perioperative period to improve long-term cancer outcomes. *Nat Rev Clin Oncol* 12, 213–226.
29. Jørgensen, C.C., Madsbad, S., Kehlet, H., Lundbeck Foundation Centre for Fast-track Hip and Knee Replacement Collaborative Group, 2015. Postoperative morbidity and mortality in type-2 diabetics after fast-track primary total hip and knee arthroplasty. *Anesth. Analg* 120, 230–238.
30. Khoo, C.K., Vickery, C.J., Forsyth, N., Vinall, N.S., Eyre-Brook, I.A., 2007. A prospective randomized controlled trial of multimodal perioperative management protocol in patients undergoing elective colorectal resection for cancer. *Ann Surg* 245, 867–872.
31. Khuri, S.F., Henderson, W.G., DePalma, R.G., Mosca, C., Healey, N.A., Kumbhani, D.J., Participants in the VA National Surgical Quality Improvement Program, 2005. Determinants of long-term survival after major surgery and the adverse effect of postoperative complications. *Ann Surg* 242, 326–341; discussion 341–343.
32. Kisialewski, M., Pędziwiatr, M., Matłok, M., Major, P., Migaczewski, M., Kołodziej, D., Zub-Pokrowiecka, A., Pisarska, M., Budzyński, P., Budzyński, A., 2015. Enhanced recovery after colorectal surgery in elderly patients. *Videosurgery Miniinv* 10, 30–36.
33. Kummer, A., Sliker, J., Grass, F., Hahnloser, D., Demartines, N., Hübner, M., 2016. Enhanced Recovery Pathway for right and left colectomy: comparison of functional recovery. *World J Surg* 40, 2519–2527.
34. Li, L., Jin, J., Min, S., Liu, D., Liu, L., 2017. Compliance with the enhanced recovery after surgery protocol and prognosis after colorectal cancer surgery: a prospective cohort study. *Oncotarget* 8, 53531–53541.
35. Ljungqvist, O., 2010. Preoperative carbohydrate loading in contrast to fasting. *Wien Klin Wochenschr* 122, 6–7.
36. Ljungqvist, O., Scott, M., Fearon, K.C., 2017. Enhanced Recovery After Surgery: a review. *JAMA Surg* 152, 292–298.

37. Malietzis, G., Mughal, A., Currie, A.C., Anyamene, N., Kennedy, R.H., Athanasiou, T., Jenkins, J.T., 2015. Factors implicated for delay of adjuvant chemotherapy in colorectal cancer: a meta-analysis of observational studies. *Ann Surg Oncol* 22, 3793–3802.
38. Marcotte, J.H., Patel, K., Desai, R., Gaughan, J.P., Rattigan, D., Cahill, K.W., Irons, R.F., Dy, J., Dobrowolski, M., McElhenney, H., Kwiatt, M., McClane, S., 2018. Acute kidney injury following implementation of an enhanced recovery after surgery (ERAS) protocol in colorectal surgery. *Int J Colorectal Dis* 33, 1259–1267.
39. Mari, G., Crippa, J., Costanzi, A., Mazzola, M., Rossi, M., Maggioni, D., 2016. ERAS protocol reduces il-6 secretion in colorectal laparoscopic surgery: results from a randomized clinical trial. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 26, 444–448.
40. Martin, D., Roulin, D., Addor, V., Blanc, C., Demartines, N., Hübner, M., 2016. Enhanced recovery implementation in colorectal surgery-temporary or persistent improvement? *Langenbecks Arch Surg* 401, 1163–1169.
41. Martínez, A.B., Longás, J., Ramírez, J.M., 2017. A model for lymphocyte activation in open versus laparoscopic surgery in colorectal cancer patients in enhanced recovery after surgery (ERAS) protocols. *Int J Colorectal Dis* 32, 913–916.
42. Merkow, R.P., Bentrem, D.J., Mulcahy, M.F., Chung, J.W., Abbott, D.E., Kmiecik, T.E., Stewart, A.K., Winchester, D.P., Ko, C.Y., Bilimoria, K.Y., 2013. Effect of postoperative complications on adjuvant chemotherapy use for stage III colon cancer. *Ann Surg* 258, 847–853.
43. Messenger, D.E., Curtis, N.J., Jones, A., Jones, E.L., Smart, N.J., Francis, N.K., 2017. Factors predicting outcome from enhanced recovery programmes in laparoscopic colorectal surgery: a systematic review. *Surg Endosc* 31, 2050–2071.
44. Miller, T.E., Roche, A.M., Mythen, M., 2015. Fluid management and goal-directed therapy as an adjunct to Enhanced Recovery After Surgery (ERAS). *Can J Anaesth* 62, 158–168.
45. Nygren, J., Thacker, J., Carli, F., Fearon, K.C.H., Norderval, S., Lobo, D.N., Ljungqvist, O., Soop, M., Ramirez, J., Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society, for Perioperative Care, European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), International Association for Surgical Metabolism and

Nutrition (IASMEN), 2013. Guidelines for perioperative care in elective rectal/pelvic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *World J Surg* 37, 285–305.

46. Pędziwiatr, M., Kisialewski, M., Wierdak, M., Stanek, M., Natkaniec, M., Matłok, M., Major, P., Małczak, P., Budzyński, A., 2015. Early implementation of Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) protocol – compliance improves outcomes: a prospective cohort study. *Int J Surg* 21, 75–81.
47. Pędziwiatr, M., Małczak, P., Mizera, M., Witowski, J., Torbicz, G., Major, P., Pisarska, M., Wysocki, M., Budzyński, A., 2017. There is no difference in outcome between laparoscopic and open surgery for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis on short- and long-term oncologic outcomes. *Tech Coloproctol* 21, 595–604.
48. Pędziwiatr, M., Mavrikis, J., Witowski, J., Adamos, A., Major, P., Nowakowski, M., Budzyński, A., 2018. Current status of enhanced recovery after surgery (ERAS) protocol in gastrointestinal surgery. *Med Oncol* 35, 95.
49. Pędziwiatr, M., Pisarska, M., Kisielewski, M., Major, P., Mydlowska, A., Rubinkiewicz, M., Winiarski, M., Budzyński, A., 2016a. ERAS protocol in laparoscopic surgery for colonic versus rectal carcinoma: are there differences in short-term outcomes? *Med Oncol* 33, 56.
50. Pędziwiatr, M., Pisarska, M., Kisielewski, M., Matłok, M., Major, P., Wierdak, M., Budzyński, A., Ljungqvist, O., 2016b. Is ERAS in laparoscopic surgery for colorectal cancer changing risk factors for delayed recovery? *Med Oncol* 33, 25.
51. Pędziwiatr, M., Pisarska, M., Major, P., Grochowska, A., Matłok, M., Przeczek, K., Stefura, T., Budzyński, A., Kłęk, S., 2016. Laparoscopic colorectal cancer surgery combined with enhanced recovery after surgery protocol (ERAS) reduces the negative impact of sarcopenia on short-term outcomes. *Eur J Surg Oncol* 42, 779–787.
52. Pędziwiatr, M., Wierdak, M., Nowakowski, M., Pisarska, M., Stanek, M., Kisielewski, M., Matłok, M., Major, P., Kłęk, S., Budzyński, A., 2016c. Cost minimization analysis of laparoscopic surgery for colorectal cancer within the enhanced recovery after surgery (ERAS) protocol: a single-centre, case-matched study. *Videosurgery Miniinv* 11, 14–21.

53. Pisarska, M., Małczak, P., Major, P., Wysocki, M., Budzyński, A., Pędziwiatr, M., 2017. Enhanced recovery after surgery protocol in oesophageal cancer surgery: Systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 12, e0174382.
54. Ren, L., Zhu, D., Wei, Y., Pan, X., Liang, L., Xu, J., Zhong, Y., Xue, Z., Jin, L., Zhan, S., Niu, W., Qin, X., Wu, Zhaohan, Wu, Zhaoguang, 2012. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) program attenuates stress and accelerates recovery in patients after radical resection for colorectal cancer: a prospective randomized controlled trial. *World J Surg* 36, 407–414.
55. Savaridas, T., Serrano-Pedraza, I., Khan, S.K., Martin, K., Malviya, A., Reed, M.R., 2013. Reduced medium-term mortality following primary total hip and knee arthroplasty with an enhanced recovery program. A study of 4,500 consecutive procedures. *Acta Orthop* 84, 40–43.
56. Spanjersberg, W.R., van Sambeek, J.D.P., Bremers, A., Rosman, C., van Laarhoven, C.J.H.M., 2015. Systematic review and meta-analysis for laparoscopic versus open colon surgery with or without an ERAS programme. *Surg Endosc* 29, 3443–3453.
57. Tejedor, P., Pastor, C., Gonzalez-Ayora, S., Ortega-Lopez, M., Guadalajara, H., Garcia-Olmo, D., 2018. Short-term outcomes and benefits of ERAS program in elderly patients undergoing colorectal surgery: a case-matched study compared to conventional care. *Int J Colorectal Dis* 33, 1251–1258.
58. Tevis, S.E., Kohlnhofer, B.M., Stringfield, S., Foley, E.F., Harms, B.A., Heise, C.P., Kennedy, G.D., 2013. Postoperative complications in patients with rectal cancer are associated with delays in chemotherapy that lead to worse disease-free and overall survival. *Dis. Colon Rectum* 56, 1339–1348.
59. Thorn, C.C., White, I., Burch, J., Malietzis, G., Kennedy, R., Jenkins, J.T., 2016. Active and passive compliance in an enhanced recovery programme. *Int J Colorectal Dis* 31, 1329–1339.
60. Tsamis, D., Theodoropoulos, G., Stamopoulos, P., Siakavellas, S., Delistathi, T., Michalopoulos, N.V., Zografos, G.C., 2012. Systemic inflammatory response after laparoscopic and conventional colectomy for cancer: a matched case-control study. *Surg Endosc* 26, 1436–1443.

61. Varadhan, K.K., Lobo, D.N., 2010. A meta-analysis of randomised controlled trials of intravenous fluid therapy in major elective open abdominal surgery: getting the balance right. *Proc Nutr Soc* 69, 488–498.
62. Veenhof, A. a. F.A., Vlug, M.S., van der Pas, M.H.G.M., Sietses, C., van der Peet, D.L., de Lange-de Klerk, E.S.M., Bonjer, H.J., Bemelman, W.A., Cuesta, M.A., 2012. Surgical stress response and postoperative immune function after laparoscopy or open surgery with fast track or standard perioperative care: a randomized trial. *Ann Surg* 255, 216–221.
63. Vlug, M.S., Wind, J., Hollmann, M.W., Ubbink, D.T., Cense, H.A., Engel, A.F., Gerhards, M.F., van Wagensveld, B.A., van der Zaag, E.S., van Geloven, A.A.W., Sprangers, M.A.G., Cuesta, M.A., Bemelman, W.A., LAFA study group, 2011. Laparoscopy in combination with fast track multimodal management is the best perioperative strategy in patients undergoing colonic surgery: a randomized clinical trial (LAFA-study). *Ann Surg* 254, 868–875.
64. Wang, G., Jiang, Z.-W., Zhao, K., Gao, Y., Liu, F.-T., Pan, H.-F., Li, J.-S., 2012. Fast track rehabilitation programme enhances functional recovery after laparoscopic colonic resection. *Hepatogastroenterology* 59, 2158–2163.
65. Wikberg, M.L., Ling, A., Li, X., Öberg, Å., Edin, S., Palmqvist, R., 2017. Neutrophil infiltration is a favorable prognostic factor in early stages of colon cancer. *Hum Pathol* 68, 193–202.

13. OŚWIADCZENIA WSPÓŁAUTORÓW

Kraków, dnia 08.07.2019 r.

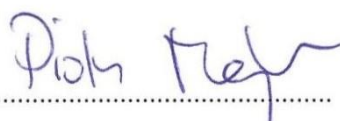
Dr hab. n. med. Piotr Major, prof. UJ
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Do we really need the full compliance with ERAS protocol in laparoscopic colorectal surgery? A prospective cohort study** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: udział w zbieraniu i opracowywaniu danych.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez **lek. Magdalenę Pisarską** jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Magdaleny Pisarskiej przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.


.....
(podpis współautora)

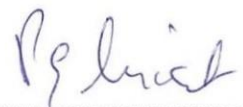
Dr hab. n. med. Michał Pędziwiatr, prof. UJ
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Do we really need the full compliance with ERAS protocol in laparoscopic colorectal surgery? A prospective cohort study** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: krytyczne recenzowanie manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez **lek. Magdalenę Pisarską** jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Magdaleny Pisarskiej przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.



.....
(podpis współautora)

Lek. Piotr Małczak
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Do we really need the full compliance with ERAS protocol in laparoscopic colorectal surgery? A prospective cohort study** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: udział w przygotowaniu tekstu publikacji.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez **lek. Magdalenę Pisarską** jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Magdaleny Pisarskiej przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.



(podpis współautora)

Kraków, dnia 08.07.2019 r.

Dr n. med. Anna Zub - Pokrowiecka
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Do we really need the full compliance with ERAS protocol in laparoscopic colorectal surgery? A prospective cohort study** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: udział w zbieraniu i opracowywaniu danych/

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez **lek. Magdalenę Pisarską** jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Magdaleny Pisarskiej przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.


(podpis współautora)

Dr n. med. Jan Kulawik
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Do we really need the full compliance with ERAS protocol in laparoscopic colorectal surgery? A prospective cohort study** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: udział w zbieraniu i opracowywaniu danych/

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez **lek. Magdalenę Pisarską** jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Magdaleny Pisarskiej przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.


.....
(podpis współautora)

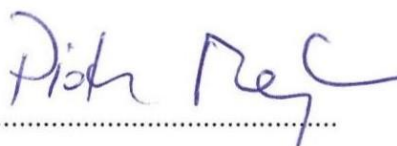
Dr hab. n.med. Piotr Major, prof. UJ
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Is It Possible to Maintain High Compliance with the Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) Protocol?—A Cohort Study of 400 Consecutive Colorectal Cancer Patients** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: zbieranie i opracowanie danych.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez **lek. Magdalenę Pisarską** jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Magdaleny Pisarskiej przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.


.....
(podpis współautora)

Dr hab. n.med. Michał Pędziwiatr, prof. UJ
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Is It Possible to Maintain High Compliance with the Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) Protocol?—A Cohort Study of 400 Consecutive Colorectal Cancer Patients** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: krytyczne recenzowanie manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez **lek. Magdalenę Pisarską** jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Magdaleny Pisarskiej przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.


.....
(podpis współautora)

Lek. Piotr Małczak
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Is It Possible to Maintain High Compliance with the Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) Protocol?—A Cohort Study of 400 Consecutive Colorectal Cancer Patients** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: zbieranie i opracowanie danych.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez **lek. Magdalenę Pisarską** jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Magdaleny Pisarskiej przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.


.....
(podpis współautora)

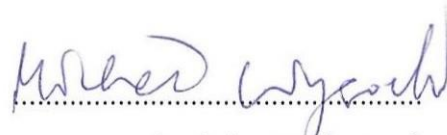
Lek. Michał Wysocki
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Is It Possible to Maintain High Compliance with the Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) Protocol?—A Cohort Study of 400 Consecutive Colorectal Cancer Patients** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: zbieranie i opracowanie danych.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez **lek. Magdalenę Pisarską** jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Magdaleny Pisarskiej przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.


(podpis współautora)

Natalia Gajewska, student
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Is It Possible to Maintain High Compliance with the Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) Protocol?—A Cohort Study of 400 Consecutive Colorectal Cancer Patients** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: udział w zbieraniu i opracowaniu statystycznym materiału.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez **lek. Magdalenę Pisarską** jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Magdaleny Pisarskiej przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.


(podpis współautora)

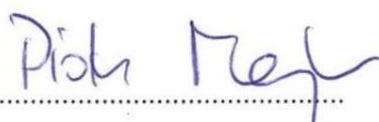
Dr hab. n .med. Piotr Major, prof. UJ
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Compliance with the ERAS Protocol and 3-Year Survival After Laparoscopic Surgery for Non-metastatic Colorectal Cancer.** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: zbieranie i opracowywanie danych

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez **lek. Magdalenę Pisarską** jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Magdaleny Pisarskiej przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.


.....
(podpis współautora)

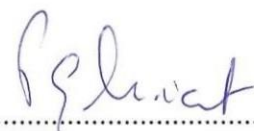
Dr hab. n .med. Michał Pędziwiatr, prof. UJ
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Compliance with the ERAS Protocol and 3-Year Survival After Laparoscopic Surgery for Non-metastatic Colorectal Cancer.** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: krytyczne recenzowanie manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez **lek. Magdalenę Pisarską** jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Magdaleny Pisarskiej przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.



.....
(podpis współautora)

Dr n .med. Mateusz Rubinkiewicz
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Compliance with the ERAS Protocol and 3-Year Survival After Laparoscopic Surgery for Non-metastatic Colorectal Cancer.** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: udział w zbieraniu i opracowywaniu danych.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez **lek. Magdalenę Pisarską** jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Magdaleny Pisarskiej przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.



(podpis współautora)

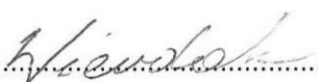
Dr n .med. Mateusz Wierdak
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Compliance with the ERAS Protocol and 3-Year Survival After Laparoscopic Surgery for Non-metastatic Colorectal Cancer.** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: udział w zbieraniu i opracowywaniu danych.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez **lek. Magdalenę Pisarską** jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Magdaleny Pisarskiej przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

.....

(podpis współautora)

Natalia Gajewska, student
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Compliance with the ERAS Protocol and 3-Year Survival After Laparoscopic Surgery for Non-metastatic Colorectal Cancer**, oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: udział w zbieraniu i opracowaniu statystycznym materiału.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez **lek. Magdalenę Pisarską** jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Magdaleny Pisarskiej przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

.....*Natalia Gajewska*.....
(podpis współautora)