



Univerzita Karlova
3. lékařská fakulta

Disertační práce

Perioperační poruchy hemostázy

Perioperative disorders of haemostasis

MUDr. Lukáš Havlůj

Školitel: Prof. MUDr. Robert Gürlich CSc.

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval/a samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 15.8.2022

.....

Lukáš Havlůj

Identifikační záznam

HAVLŮJ, Lukáš. *Perioperační poruchy hemostázy. (Perioperative disorders of haemostasis)*. Praha, 2022. Počet stran 74. Disertační práce. Univerzita Karlova v Praze, 3. lékařská fakulta, Chirurgická klinika 3. LF UK 2022. Vedoucí závěrečné práce prof. MUDr. Robert Gürlich CSc.

Klíčová slova: antiagregační terapie, hemostáza, pooperační komplikace

Keywords: antiplatelet therapy, hemostasis, postoperative complications

Poděkování

Autor práce by rád touto cestou poděkovat především školiteli prof. MUDr. Robertovi Gürlichovi CSc., školiteli – konzultantovi za pomoc při výběru tématu disertační práce, odborného vedení a konzultací během realizace práce. Dále osobní dík patří také MUDr. Adamovi Whitleymu (Chirurgická klinika FNKV a III.LF UK) za významnou pomoc se statistickým zpracováním vlastního souboru práce. V neposlední řadě bych rád poděkoval prof. MUDr. Petrovi Widimskému DrSc., za přizvání do grantu IGA MZČR NT 11506-6 s názvem: Perioperační ischemie versus perioperační krvácení při nekardiálních operacích u kardiaků: Studie PRAGUE 14. Účast při řešení grantu byla impulzem a inspirací pro zvolení tématu doktorandské práce.

OBSAH

SEZNAM ZKRATEK	7
ÚVOD	9
1.1 Hemostáza v chirurgii	11
1.1.1 Poruchy hemostázy v onkochirurgii.....	13
1.1.2 Léčba a profylaxe arteriální a žilní trombózy u pacientů s malignitou	17
1.2 Antiagregační terapie.....	19
1.2.1 Přehled protidestičkových léčiv	19
1.2.2 Perioperační postup u pacientů užívajících antiagregační terapii	25
1.3 Nádorová hlenotvorba	26
2 HYPOTÉZY A CÍLE PRÁCE	29
3 MATERIÁL A METODIKA.....	30
3.1 Základní charakteristika souboru	30
3.2 Typy operačních výkonů	32
3.3 Pooperační komplikace	33
3.3.1 Trombotické komplikace.....	33
3.3.2 Hemoragické komplikace.....	34
3.3.3 Pooperační pankreatická píštěl.....	35
3.3.4 Zpožděná evakuace žaludku (DGE).....	35
3.4 Statistika	35
4 VÝSLEDKY	36
4.1 Pooperační komplikace a dlouhodobého přežívání pacientů s adenokarcinomem pankreatu v celém souboru (cíl 1)	36
4.2 Pooperační komplikace a přežívání pacientů s nádorovou hlenotvorbou a přerušenu antiagregační terapií (cíl 2)	39
4.3 Pooperační komplikace benigních lézí a prediktivních lézí s hlenotvorbou a přerušenu antiagregační terapií (cíl 3)	44
5 DISKUSE.....	47
5.1 Pooperační komplikace a dlouhodobé přežívání pacientů s adenokarcinomem pankreatu (cíl 1).....	47
5.2 Pooperační komplikace a přežívání pacientů s nádorovou hlenotvorbou a přerušenu antiagregační terapií (cíl 2)	52
5.3 Pooperační komplikace benigních lézí a prediktivních lézí s hlenotvorbou a přerušenu antiagregační terapií (cíl 3)	544

ZÁVĚR	555
SOUHRN	57
SUMMARY.....	58
POUŽITÁ LITERATURA	59
PUBLIKACE	71

SEZNAM ZKRATEK

AA	antiagregační
AKS	akutní koronární syndrom
AMS	arteria mesenterica superior
ASA	kyselina acetylsalicylová (AcetylSalicylic Acid)
cPD	klasická pankreatoduodenektomie (clasic PancreaticoDuodenectomy)
CR-POPF	klinicky závažná pooperační pankreatická píštěl (Clinically Relevant - Postoperative Pancreatic Fistula)
DES	lékový stent (Drug Eluting Stent)
DGE	opožděná evakuace žaludku (delay gastric emptying)
DIC	diseminovaná intravaskulární koagulopatie (Disseminated Intravascular Coagulation)
DM	diabetes mellitus
DOAC	přímá perorální antikoagulancia (Direct Oral AntiCoagulans)
DVT	hluboká žilní trombóza (Deep Venous Thrombosis)
ERAS	Enhanced Recovery After Surgery
ESPEN	European Society for Clinical Nutrition and Metabolism
FiS	fibrilace síní
HAK	hormonální antikoncepce
HJA	hepatiko-jejuno anastomóza
HP	helicobacter pylori
HT	arteriální hypertenze
iCMP	ischemická cévní mozková příhoda
IPC	intermitentní pneumatická komprese (Intermittent Pneumatic Compression)
ICHDK	ischemická choroba dolních končetin
ICHS	ischemická choroba srdeční
IM	infarkt myokardu
IPMN	itraduktální pankreatická mucinózní neoplazie
ISGPF	mezinárodní studijní skupina pankreatických píštělí (International Study Group of Pancreatic Fistula)
KES	komorová extrasystola
LDUH	nízce dávkovaný nefrakcionovaný heparin (Low Dose Unfractionated Heparin)
LMWH	nízkomolekulární heparin (Low Molecular Weight Heparin)

MACE	závažná kardiovaskulární komplikace (Major Adverse Cardiovascular Event)
MCN	mucinózní cystická neoplazie
MDCT	multidetektorová výpočetní tomografie (Multi-Detector Computed Tomography)
MODS	syndrom multiorgánové dysfunkce (Multiple Organ Dysfunction Syndrome)
MUC	mucinový protein
PanIN	pankreatická intraduktální neoplazie
PAR 1,4	proteázou aktivované receptory
PE	plicní embolie
PNP	přednemocniční neodkladná péče
POPF	pooperační pankreatická píštěl (POstoperative Pancreatic Fistula)
PP	pankreatická píštěl
PPI	inhibitor protonové pumpy (Proton Pump Inhibitor)
PPPD	pylorus šetřící pankreatoduodenektomie (Pylorus Preserving PancreaticoDuodenectomy)
PPH	postpankreatektomická hemoragie (PostPancreatectomy Haemorrhage)
PTA	perkutánní transluminální angioplastika
ROSC	Obnovení spontánního oběhu (Restore of Spontaneous Circulation)
ROTEM	rotační tromboelastometrie (ROtational ThromboElastoMetry)
SERM	selektivní modulátor estrogenového receptoru (Selective Estrogen Receptor Modulators)
SSPD	žaludek šetřící pankreatoduodenektomie (Subtotal Stomach Preserving Pancreaticoduodenectomy)
SVES	supraventrikulární extrasystola
TEN	tromboembolická nemoc
TNF	tumor nekrotizující faktor (Tumor Necrosis Factor)
VGEF	vaskulární endotelový růstový faktor (Vascular Endothelial Growth Factor)
VKA	antagonisté vitamínu K (vitamin K antagonists)
VSM	vena saphena magna
VTE	žilní tromboembolie (Venous Thromboembolism)
ŽOK	život ohrožující krvácení

ÚVOD

Perioperační poruchy hemostázy je rozsáhlé téma, které svým obsahem přesahuje možnosti disertační práce. Hlenotvorné nádory obecně patří mezi malignity s horší prognózou a vyšším rizikem vzniku trombózy. Právě trombóza je v našem souboru operačních výkonů na pankreatu nejčastější příčinou hospitalizačního úmrtí. Vzhledem k mojí zkušenosti se studií Prague 14 (grant MZ „Perioperative cardiovascular complications versus perioperative bleeding in consecutive patients with known cardiac disease undergoing non-cardiac surgery. Focus on antithrombotic medication) mě zajímal dopad přerušení antiagregační chronické léčby u pacientů s nádorem pankreatu. Může tedy trombóza vznikat právě v důsledku přeseňené antiagregační terapie? Nebo se jedná o riziko vzniklé kombinací hlenotvorby s vysazením antiagregační terapie? Pokud, se tato hypotéza potvrdí, pak je možné snížit mortalitu i morbiditu těchto výkonů. Na základě těchto okolností jsem svoji disertační práci zaměřil na perioperační poruchy hemostázy, související s nádorovou hlenotvorbou a vysazenou antiagregační terapií.

Poruchy hemostázy patří mezi hlavní příčiny morbidity a mortality perioperačního období. Jedná se o stavy zvýšeného krvácení, které mohou zásadním způsobem ovlivnit průběh operačního výkonu, nebo se může jednat o pooperační krvácení s nutností operační revize. Trombotické komplikace se obvykle manifestují později a mají horší prognózu quod vitam. Hlavními požadavky operačního výkonu jsou bezpečnost a efektivita. Mezi operace s vysokými perioperačními riziky patří zejména onkochirurgické výkony, operace závažných traumat, gerontochirurgie a reoperace z důvodu komplikací (sepsy). Maximální bezpečnost operačních výkonu lze docílit plánováním a přípravou operačního výkonu. Během této doby lze upravit medikaci, eskalovat léčbu chronických onemocnění, prerrehabilitací optimalizovat výkonost, upravit nutriční parametry, redukovat váhu. Tato snaha o maximální optimalizaci perioperačního období byla formulována v protokolech ERAS a ESPEN [11,23].

U akutních operačních výkonů nelze operační výkon nepřiměřeně oddalovat z důvodu dalšího zhoršení stavu pacienta. Normalizaci koagulopatie, glykémie a iontové dysbalance lze realizovat během nezbytné krátké předoperační přípravy. Urgentní, neodkladné operační výkony jsou provedeny prakticky okamžitě a nejčastěji z důvodu pooperačního nebo úrazového krvácení. Pokud se jedná o koagulopatické krvácení je primárně potřeba upravit koagulopatii, acidózu, hypotermii. Koagulopatii cíleně dle rotační tromboelastometrie (ROTEM) [86]. V případě jasného chirurgicky ošetřitelného krvácení je operační výkon proveden neprodleně.

V současné době v populaci ČR užívá přes 1 000 000 lidí antitrombotickou terapii. Hlavní indikací (až 75 % případů) je terapie nebo profylaxe ICHS. Přibližně 150 000 lidí je léčeno pro FiS (nejčastější arytmie po KES a SVES) a antikoagulační terapie snižuje riziko vzniku CMP o 2/3 a dále snižuje riziko úmrtí o 26 %. Dále přibližně 25 % pacientů užívá antitrombotickou terapii z důvodů proběhlé iCMP. Přibližně 100 000 lidí užívá antiagregační (AA) nebo antikoagulační terapii pro ICHDK (UZIS 2017). Pokud by chronická antitrombotická léčba nebyla před operačním výkonem vysazena, mohlo by dojít k závažnému perioperačnímu krvácení. Naopak vysazením chronické antitrombotické terapie u vysoce rizikových pacientů (iCMP, lékové nebo metalické koronární stený) může dojít k trombotické příhodě. Zda tento typ léčby vysadit před operačním výkonem nebo nikoliv, záleží na posouzení převažujícího rizika krvácení nebo trombózy. Tento fakt platí zejména pro chronickou AA terapii a výkony s lokální obtížnou kontrolou krvácení jako je páteřní kanál, endoskopické výkony na prostatě, neurochirurgické výkony, operace zadního očního segmentu [36]. V případě chronické antikoagulační terapie je tato léčba po přerušení nahrazena nízkomolekulárním heparinem (Warfarin), případně jen vysazením léčiva (DOAC). Warfarin jako nejstarší antikoagulační lék je většinou vysazován 5 dní před operací a po poklesu INR pod účinnou hladinu (INR <2,5) je nahrazován nízkomolekulárním heparinem (bridging terapie). Terapeutická dávka LMWH však může být rizikem zvýšeného perioperačního krvácení [54]. Ke klinickým projevům trombózy dochází již peroperačně nebo v pooperačním období. V případě potřeby neutralizace efektu léčby lze využít účinná antidota. Chronická antiagregační oproti antikoagulační terapii přináší řadu úskalí. Efekt AA léčby obvykle přetrvává pět dní od vysazení a v současné době nelze využít antidot. Jedinou možností, jak v případě perioperačního krvácení eliminovat efekt AA léků je podání trombocytárních krevních derivátů. Přerušení antiagregační léčby je jednoznačně vyšším rizikem vzniku arteriální trombózy [99].

Díky stárnoucí populaci lze očekávat další nárůst počtu pacientů, kteří budou užívat antitrombotickou terapii. V současnosti v onkochirurgii narůstá extenzivita výkonů zejména díky možnostem vaskulární chirurgie a indikace jsou rozšířena i o seniory se závažnými komorbiditami. Navíc řada těchto pacientů užívá právě chronicky antitrombotickou terapii. Část pacientů užívajících chronickou AA terapii je operováno akutně v rámci polytraumatismu nebo náhlých příhod břišních, kdy nemůže být tato léčba vysazena dle platných schémat.

Maligní i benigní nádory GIT často provází hlenotvorba. Hlenotvorba je faktorem zhoršující prognózu onemocnění, je vyšším rizikem trombózy. Současně např. exprese

MUC 4 je i závažným prognostickým faktorem [83]. Nádorová hlenotvorba se ale může stát i klíčem k terapii těchto nádorů. Zablokováním exprese genů hlenotvorby může být nádorová buňka zranitelnější vůči onkologické léčbě.

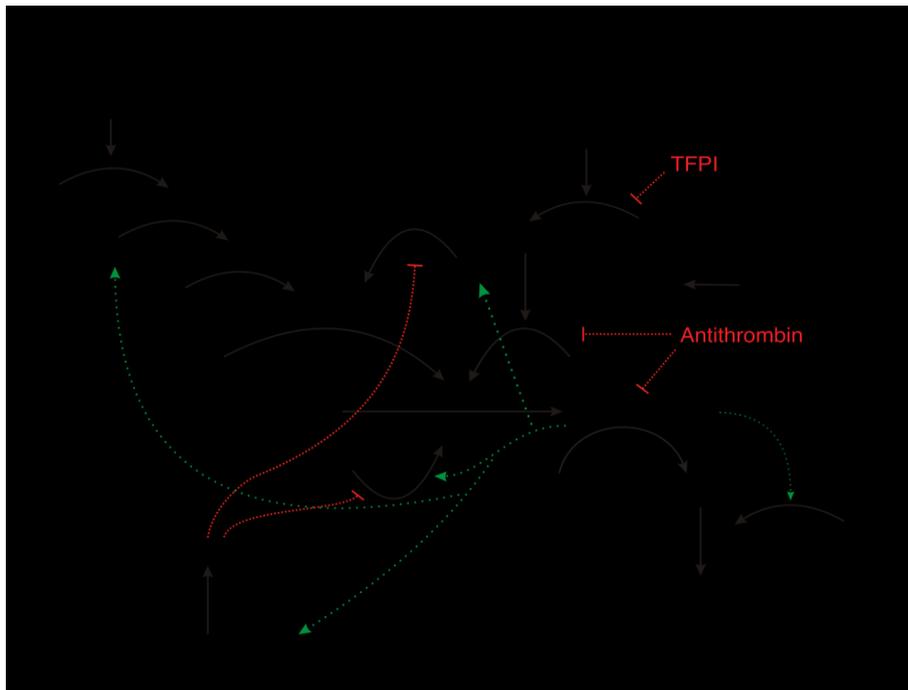
Kombinace přerušení chronické antiagregační terapie před plánovaným operačním výkonem a vliv nádorové hlenotvorby jsou nejrizikovějšími faktory zvyšující riziko fatálních trombotických komplikací. Nárůst výskytu těchto komplikací snižuje přežívání nemocných. Změna předoperačního léčebného managementu těchto pacientů by mohla snížit výskyt komplikací a zároveň zlepšit přežívání. Tento předpokládaný fakt je hlavní hypotézou této dizertační práce.

Motto: „Cílem všech životních mechanismů, jakkoli rozmanitých, je udržovat stálé podmínky pro život ve vnitřním prostředí těla.“ (Claude Bernard 1813-1878)

1.1 Hemostáza v chirurgii

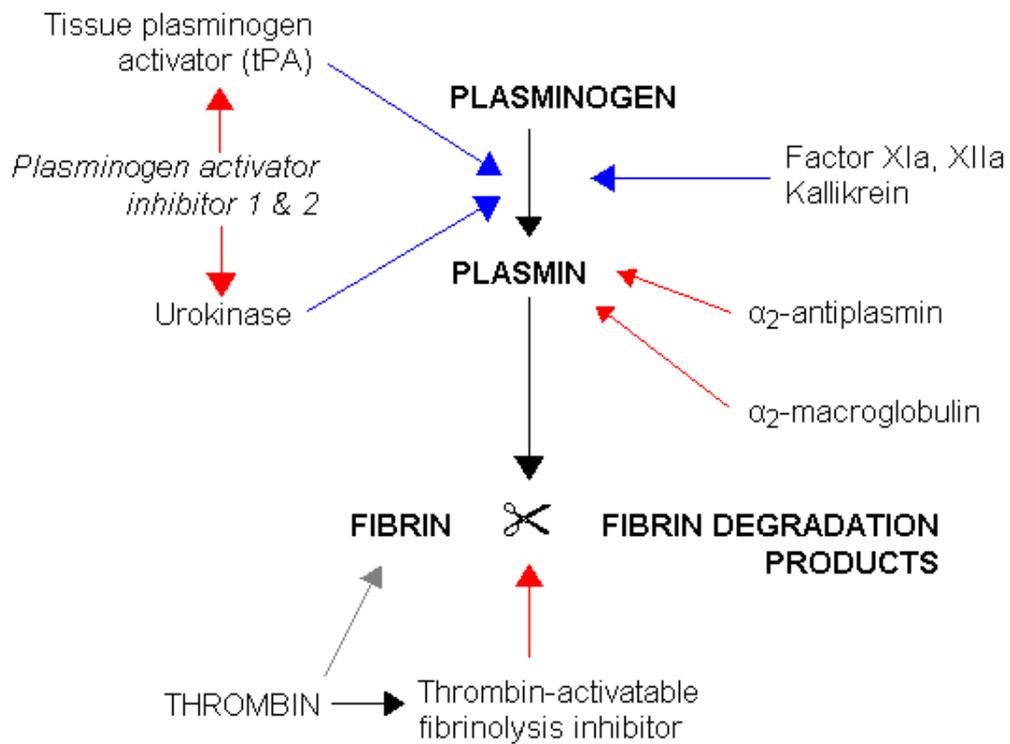
Hemostáza patří mezi základní pilíře **homeostázy**. Principy homeostázy (stálost nitrotělního prostředí) organismů formuloval v roce 1865 francouzský lékař a fyziolog Claude Bernard. Již tehdy si uvědomoval, že v lékařství chybí možnost experimentálního základu, a proto své poznatky získával zejména při pokusech na zvířatech. Mezi hlavní objevy patřily výklad o funkci nervového a vasomotorického systému. Věnoval se také fyziologii pankreatu a jater včetně teorie o vzniku diabetu. Dále účinku jedů na organismus a anestézii. Vlastní název „homeostáza“ poprvé použil až americký fyziolog W.B. Cannon v roce 1932. Homeostáza je výsledek působení autoregulačních systémů, které udržují rovnovážný stav organismu. Cílem hemostázy je zároveň zabránit exsanguinaci nebo trombóze.

Hemostáza je komplexní pojem pro dva protichůdně probíhající děje. Jeden děj generuje trombin a fibrin s cílem vytvořit stabilní koagulum a zastavit krvácení (obr.1). Opačný děj-fibrinolýza (obr.2), chrání před generalizovanou trombózou. Pro fyziologický, fungující stav je nezbytné zachovat rovnováhu mezi těmito ději. Hlavními složkami hemostázy jsou neporušený endotel, trombocyty, tkáňový faktor a koagulační faktory. V primární hemostáze se uplatňují zejména vazokonstrikce, aktivace a agregace trombocytů. Následuje aktivace koagulačních faktorů a tvorba fibrinového koagula. Účinkem tkáňového faktoru se spouští primární aktivační systém a zpětným mechanismem se spouští přídatný systém aktivace, který celý proces amplifikuje.



Obr. 1: Primární hemostáza, primární a přídatný systém aktivace

Zdroj: Ganong WF, Galén 2005 - Přehled lékařské fyziologie



Obr. 2: Fibrinolytický systém

Zdroj: WikiSkripta

1.1.1 Poruchy hemostázy v onkochirurgii.

Pacienti s onkologickou diagnózou jsou velmi heterogenní skupinou. Riziko poruchy hemostázy se liší v závislosti na pokročilosti onemocnění a typu malignity (tab.1). Výskyt žilní trombózy je u malignit obecně známý. Venózní tromboembolizační (VTE) příhoda může být dokonce první klinickou manifestací maligního onemocnění. Mezi nejzávažnější projevy žilní tromboembolie patří hluboká žilní trombóza (DVT) a plicní embolie (PE). Mezi vzácnější projevy patří povrchová flebitida (trombophlebitis migrans). Teorii vzniku popsal již před 165 lety berlínský patolog Rudolf Virchow a je obdobná pro žilní, ale i arteriální trombózu. Mezi hlavní faktory vzniku patří porucha cévní stěny – resp. endotelu, zpomalení krevního toku a hyperkoagulace. Onkologičtí pacienti mají 4 - 7násobně vyšší riziko tromboembolie než zdravá populace a 20 % pacientů z tromboembolií tvoří právě pacienti s onkologickým onemocněním. Přítomnost tromboembolie je negativní prognostický faktor nádorového onemocnění a zvyšuje riziko úmrtí 2 - 8násobně [58]. V nejvyšším riziku VTE jsou pacienti s CŽK a sekundárním šířením malignity (metastázy). Nejčastějším zdrojem plicní embolie je oblast hlubokého žilního systému DK a pánve (v 90 % případů), dále jaterní nebo portální žíly (zejména hematologické malignity) a HK (zavedení CŽK, útlak lymfadenopatií nebo přímým prorůstáním nádoru).

Zvýšené riziko arteriální trombózy pacientů léčených pro malignitu se popisuje až posledních 10 let. Incidence arteriální trombózy se během 6 měsíců léčby pohybuje kolem 4,7 % pacientů. Arteriální trombóza jako příčina úmrtí se vyskytuje až u 5,6 % zemřelých. Jak bylo uvedeno v předchozím odstavci, tak patofyziologie arteriální trombózy je velmi podobná žilní. Nádorová koagulopatie je způsobena aktivací trombocytů, vyšší hladinami P-selektinu (membránový glykoprotein zodpovědný za adhezi leukocytů na trombocyty), destičkového faktoru 4, β tromboglobulinu a trombospodinu. Existují předpoklady, že dochází i k přímé interakci cirkulujících nádorových buněk a trombocytů. Díky této interakci aktivované trombocyty agregují nebo se mohou spolupodílet na metastázování nádoru. Dysfunkcí endotelu dochází ke snížené produkci trombomodulinu. Kofaktorovou vazbou trombinu na trombomodulin dochází k aktivaci proteinu C, který inhibuje koagulační kaskádu (inaktivací faktorů Va, VIIIa). Protein C inaktivuje faktory Va, VIIIa prostřednictvím kofaktoru proteinu S, Ca^{2+} a membránových fosfolipidů. Markery poškozeného endotelu mohou být E-selektin (může být rizikovým faktorem trombózy díky adhezi leukocytů na endotel), cytokiny a TNF. Důsledkem poškození endotelu není pouze prokoagulační stav a snížení fibrinolytické aktivity,

ale dochází k proliferaci, prozánětlivé reakci a k vazokonstrikci což ve svém důsledku prohlubuje ischemii. Krevní arteriální tok je patofyziologicky pro vznik arteriální trombózy nejméně významným faktorem. Jedinou možností vzniku arteriální trombu tímto mechanismem může být útlak arterie nádorovou masou. Tento mechanismus se uplatňuje zejména u žilní trombózy [4].

Rizikovým faktorem arteriální trombózy je onkologická terapie. Zejména chemoterapie, cytostatika na basi platiny (cisplatina), inhibitorů VEGF (bevacizumab), tyrosinkinázy (nintedanib) a taxanů (docetaxel, paklitaxel) [71]. Součástí terapeutických schémat řady nádorových onemocnění je radioterapie. Radioterapie prokazatelně akceleruje aterosklerózu, poškozuje endotel a díky následné fibróze jakékoliv části arteriální stěny dochází k vaskulopatii, která je spojena s vyšším rizikem arteriální trombózy. Výsledky Švédských a Dánských studií sledující toto riziko po radioterapii karcinomu prsu potvrzují vyšší výskyt závažných koronárních příhod. Výskyt lineárně vzrůstal v závislosti na dávce záření [65]. Radioterapie hlavy a krku může vést až ke dvojnásobnému riziku vzniku iTIA nebo iCMP. U těchto stavů bylo kromě akcelerace aterosklerózy pozorováno i poškození vasa vasorum, které zhoršuje karotickou vaskulopatii [96]. Další terapie zvyšující výskyt trombózy je hormonální terapie (platí pro onkologickou i pro HAK). Dle laboratorních výsledků lze prokázat, že pacientky léčené tamoxifenem mají nižší hladiny antitrombinu III, proteinu S a fibrinogenu. Riziko vzniku plicní embolie u pacientek užívajících tamoxifen je 3x vyšší a pro vznik iCMP 2xvyšší. Stejná rizika přináší léčba estrogeny nebo SERM (selective estrogen receptor modulators). Pro vznik vyššího rizika arteriální trombózy jsou rizikovými malignity plic, žaludku a pankreatu. Histologicky jsou v nejvyšším riziku zejména mucinózní adenokarcinomy. Stejně jako u žilní trombózy se rizikovost trombózy zvyšuje s pokročilostí stádia onemocnění. Stádium onemocnění IV je 3 – 4násobně vyšším rizikem trombózy než stádium 0. Nejzávažnější projevy arteriální trombózy jsou IM a méně častěji iCMP. Mezi další formy arteriální trombózy patří viscerální a končetinová trombóza, arytmie (FiS) nebo srdeční selhání.

Tab. 1: Rizikové faktory (RF) trombózy (arteriální i venozní)

Pacientem navozené RF	RF asociované léčbou	RF asociované malignitou
Věk >65 let	Chemoterapie	Primární malignita
Protrahovaná imobilizace	Hormonální terapie	Stádium malignity
Trombóza v anamnéze	Růstový faktor	Vaskulární invaze
Leukocytóza, trombocytóza	Antiangiogenní látky	<i>Hlenotvrné adenokarcinomy</i>
Akutní infekce	Chirurgický výkon	Expres tkáňového faktoru
Komorbidity (např. srdeční selhání)	CŽK	
Obezita		

Zdroj: vlastní zpracování

Nádorové buňky kromě tkáňového faktoru exprimují i koagulační faktory. Nejvýznamnější pro vznik arteriální trombózy je zřejmě trombin, dále např. tromboplastin. Trombin integruje s povrchovými receptory trombocytů prostřednictvím receptorů PAR -1, PAR - 4 (proteázou aktivované receptory), P2Y12 a receptoru tromboxanu. K přímé aktivaci trombocytů dochází působením IL-6 nebo matricových metaloproteináz. Vlivem těchto aktivací trombocyty mění tvar, tvoří pseudopodia, aktivované povrchové receptory trombocytů (GP IIb/ IIIa) vážou fibrinogen a vytváří tromby. Nádorové buňky jsou zpočátku zásobeny kyslíkem a živinami difúzí, po dosažení populace asi 10⁶ buněk vzniká tzv. angiogenní switch. Příčinou změny původně avaskulárního nádoru je hypoxie, hypoxií dochází ke genové nestabilitě, mutacím a k patologické angiogenezi. Endotelie migrují k nádorovým buňkám, poškozením bazální membrány uniká z cév fibrinogen a plasminogen a tím vzniká potřebná matrix. Nádorová angiogeneze je od nenádorové makroskopicky odlišná a mikroskopicky vykazuje další odlišnosti uspořádání, nevyzrálост a neúplnost bazální membrány. Nádorové endoteliální buňky rychle proliferují a vykazují cytogenetické odchylky (bezjadernost, abnormality centrozomu). Nekontrolovaná proliferace a zvýšená permeabilita zhoršuje průnik cytostatik do nádorových buněk. Na druhou stranu negativně působí i na vlastní nádor kdy dochází k centrálním nekrotázám.

Arteriální nebo žilní trombóza nejsou jedinými riziky poruch hemostázy. Zejména malignity zažívacího traktu, urologické nádory a gynekologické nádory jsou spojeny s rizikem závažného krvácení. Krvácení je způsobeno přímou arozi cévní stěny nádorem nebo nádorovou angiogenezí, případně deplecí koagulačních faktorů při pozdních fázích nádorového onemocnění. Což se může klinicky projevit různou formou krvácení – ŽOK, okultním krvácením nebo DIC. Z řady prospektivních studií onkologicky léčených pacientů, léčených preventivně nebo terapeuticky chronickou antikoagulační terapií existuje 2-5násobné riziko rekurence VTE a 5-6násobné riziko krvácení. Další

okolností je fakt, že na rozdíl od plicní embolie nemívá krvácení fatální následky. Riziko těchto komplikací je zejména první měsíc léčby. Z těchto důvodů není profylaxe LMWH vhodná pro všechny onkologické pacienty [73].

V bezprostředním perioperačním období se uplatňuje řada rizikových okolností, které jsou rizikem trombózy nebo krvácení a lze jím účinně předcházet. Předoperačně jsou to zejména stres, imobilizace, lačnění a dehydratace (zejména při střešní přípravě laxantivy). Peroperačně jsou největšími riziky rozsáhlý onkovaskulární operační výkon, delší operační čas, pokročilost nádorového onemocnění, větší krevní ztráta, četné krevní převody, podchlazení pacienta, příliš těsná fixace pacienta k operačnímu stolu, nevhodná operační technika a taktika. V bezprostředním pooperačním období se jedná o pokračující imobilizaci pacienta, nedostatečná kontrolu a úpravu vnitřního prostředí (terapie diuretiky, paralytický ileus, vysoké odpady NGS), nebo pooperační zánětlivé komplikace (bronchopneumonie, SSI, anastomotický leak nebo jiná zánětlivá nitrobřišní komplikace). Jako možnou prevenci těchto komplikací lze považovat perioperační postup dle protokolu ERAS (enhanced recovery after surgery). Další možností, jak snížit riziko trombotických komplikací je možnost využít skórovací systém rizika VTE a tím identifikovat rizikové pacienty. Nejznámější skórovací systém je Caprinioho skóre (tab.2). Tato klasifikace rozlišuje čtyři kategorie rizika vzniku VTE: velmi nízké, nízké, střední, vysoké. K výpočtu kategorie se provádí součet bodů klasifikovaných rizikových faktorů jako jsou demografické údaje, diagnóza, komorbidity, rozsah operačního výkonu atd. Pro ženy je navíc započítán jeden bod, pokud jsou gravidní nebo po porodu, případně mají v anamnéze spontánní potraty, nebo užívají hormonální terapii (tab.3).

Tab. 2: Capriniho skóre, rizika VTE

1 bod	2 body	3 body	5 bodů
Věk 41-60	Věk 61-74	Věk nad 75 let	Velká operace >6 hodin
Menší operace	Větší operace >45 minut	VTE v OA	iCMP <1 měsíc
BMI \geq 30 kg/m ²	Artroskopie	VTE v RA	Fraktury pánve a DK
Varixy nebo otoky DK	Laparoskopie >45 minut	CHT v běhu	Endoprotézy velkých kloubů DK <1 měsíc
Velká operace před <1měsíc	Malignita v OA	Leidenská mutace (f.V)	Polytrauma <1 měsíc
Sepse <1měsíc	Aktivní malignita	Antifosfolipidové protilátky	
Srdeční selhání <1měsíc	Imobilizace na lůžku >72 hod	HIT (heparinem indukovaná trombocytopenie)	Poranění míchy <1 měsíc
IM <1měsíc	CŽK	Zvýšená hladina homocysteinu	
IBD v OA	Imbolizcae končetiny	Vrozené, získané trombofilie	

Zdroj: vlastní zpracování

Tab. 3: Klasifikace dle Capriniho, postupy platné pro břišní a pánevní chirurgii

Caprini skóre	Riziko VTE	Opatření	
		Běžné riziko krvácení	Vysoké riziko krvácení
0	Velmi nízké riziko <0,5 %	Bez farmakologické nebo mechanické profylaxe	
1-2	Nízké riziko <1,5 %	Mechanická profylaxe (IPC)	
3-4	Střední riziko <3 %	LMWH/LDUH, mechanická profylaxe	Mechanická profylaxe
>4	Vysoké riziko 6 %	LMWH/LDUH s mechanickou profylaxí	Pouze mechanická profylaxe, po odeznění rizika krvácení + LMWH/LDUH
4+ malignita	Vysoké riziko 6 %	Prodloužená LMWH profylaxe 4 týdny	

Zdroj: vlastní zpracování

LDUH – low dose unfractionated heparin, nízcce dávkovaný nefrakcionovaný heparin

IPC – intermittent pneumatic compression, intermitentní pneumatická komprese

1.1.2 Léčba a profylaxe arteriální a žilní trombózy u pacientů s malignitou

Profylaxe pomocí LMWH je jednodušší díky aplikaci 1xdenně než aplikace LDUH (3xdenně). Aplikace LMWH by měla být maximálně 12 hodin před operací a minimálně

12 hodin po operaci. V břišní chirurgii do maximálně středního rizika je profylaxe dostatečná 7-10 dní, v nejvyšším riziku a tam kde je minimální riziko krvácení se doporučuje 4 týdny po operaci (LMWH). Dávka by měla být maximální profylaktická. Pokud je kontraindikace podání farmakologické profylaxe (např. heparinem indukovaná trombocytopenie) jsou na místě mechanické metody. Doporučené postupy se liší dle diagnózy a typu operačního výkonu. Např. v endoprotetice velkých kloubů v ortopedii je obecně prodloužena doba profylaxe a k dlouhodobé profylaxi se využívá Warfarin nebo DOAC preparáty. Dle nejnovějších doporučení je v současné době optimální prevence trombózy pomocí přímých inhibitorů faktoru Xa (Eliquis, Xalerto) a trombinu (Pradaxa) [22].

Léčba arteriální trombózy je limitovaná hladinou trombocytů. Řada pacientů s malignitou má různě těžkou trombocytopenii. SCA (Society of Cardiovascular Angiography) doporučuje minimální hladinu trombocytů pro léčbu ASA $> 10 \times 10^9/l$, pro Clopidrogel $30-50 \times 10^9/l$ a pro Ticagrelor, Prasugrel $>50 \times 10^9/l$. Kromě antiagregační terapie je při AKS, případně iCMP nebo akutní končetinové ischemie indikovaná endovaskulární katetrizace s intervancí (PTA). Další možností je chirurgická revaskularizace. Kombinace malignity a PCI se stentáží je 7x větší riziko vzniku trombózy stentu. Velmi zajímavou okolností AA léčby je snížení rizika metastáz. To se prokázalo v experimentu na zvířecím modelu u Ticagreloru (melanom, Ca prsu) [26].

Kavální filtry jsou v současnosti preferenčně používány nízkoprofilové, které mohou být permanentní nebo odstranitelné. Indikací k zavedení kaválního filtru je pacient s TEN a s kontraindikací antikoagulační terapie, nebo účinně antikoagulovaný s recidivami PE. Odklon od využívání kaválních filtrů je zejména z důvodů závažných časných a pozdních rizik implantace. Časná rizika souvisí s implantací (obecná rizika při katetrizaci), mezi pozdní patří trombóza nebo stenóza dolní duté žíly, migrace nebo perforace. Dalším argumentem proti implantaci filtrů je, že se ve studiích neprokázalo nižší riziko celkové mortality [20].

Léčba VTE u maligních onemocnění trombolýzou není až na některé specifické případy indikovaná (riziko krvácení). Doporučovaná léčba je podávání LMWH minimálně po dobu minimálně 3 měsíců, optimálně 3-6 měsíců. Terapie trvající 6-12 měsíců je indikovaná, pokud přetrvává vysoké riziko VTE nebo u komplikovaného průběhu (recidiva PE, rozsáhlá žilní trombóza). Léčba VKA (antagonisté vitamínu K) není pro onkologické pacienty vhodná z důvodu rizika recidivy VTE nebo krvácení. Iniciální léčba LMWH s návazností léčby VKA nebo sice vliv na mortalitu, ale vede k vyššímu riziku rekurence VTE. Proto je u pacientů s malignitou a VTE vhodné pokračovat v léčbě

LMWH. V současné době probíhají diskuze o možnosti začlenění DOAC preparátu do léčebného schématu VTE. Apixaban, edoxaban a rivaroxaban jsou dle studií AVERT, ADAM efektivní a bezpečné při terapii VTE u maligních onemocnění, nicméně je vždy třeba bezpečně posoudit rizika krvácení. Opatrnosti je třeba zejména u pacientů s malignitami zažívací traktu (studie SELECT-D) [3,53,72].

1.2 Antiagregační terapie.

Antiagregační léky působí na různých úrovních, tzn. inhibují adhezi, aktivaci, degranulaci či agregaci trombocytů. Příčinou arteriální trombozy je poškození stěny, resp. endotelu. Nejčastějším mechanismem poškození endotelu je ateromatózní proces. Historicky nejstarší mechanismus účinku antiagregancií je reveribilní (NSAD) nebo ireverzibilní (ASA) inhibice cyklooxygenázy COX-1. Inhibice produkce COX-1 ovlivňuje produkci tromboxanu A₂, který má protrombotický účinek. Dipyridamol inhibuje fosfodiesterázy, enzymy, které degradují cyklické nukleotidy (cAMP a cGMP). Clopidogrel, Prasugrel a Ticagrelor jsou ireverzibilní inhibitory destičkového receptoru P2Y₁₂. Ireverzibilně se váží na ADP receptor na povrchu trombocytů a tím nedojde k aktivaci glykoproteínu GP IIb/IIIa a k vazbě fibrinogenu na tento receptor. Důsledkem je pak zabránění agregace trombocytů. Zásadní problém u pacientů užívajících chronicky AA terapii je fakt, že neexistují specifická antidota a je poměrně složité posoudit efektivitu léčby (např. laboratorními testy).

1.2.1.1 Přehled protideštičkových léčiv

Historický přehled nejběžnějších antiagregačních léků jejich mechanismu a nástupu účinku, eliminačního času, dávkování, opatření při akutním a plánovaném výkonu aj. je uveden v přehledné tabulce 4.

Kyselina acetylsalicylová (Anoyrin, Stacyl, Godasal)

Kyselina acetylsalicylová patří mezi historicky nejstarší léky. V přírodě je obsažena ve vrbové kůře. Léčivý účinek vrbové kůry při potlačení bolesti a snižování horečky byl znám již v 5. století př.n.l. Přírodní kyselina salicylová však měla vážný nedostatek: měla odpornou chuť, pacienti po jejím požití často zvraceli a způsobovala krvácení žaludku. První, kdo vyrobil z kyseliny salicylové z přírodních zdrojů čistou formu kyseliny acetylsalicylové byl v roce 1853 Charles Frederic Gerhardt (1816-1856), chemik ve Štrasburku. Nežádoucí účinky však stále přetrvávaly a jeho objev upadl v zapomnění.

V roce 1859 byla kyselina salicylová poprvé úspěšně syntetizována v laboratoři. V roce 1874 se začal aspirin vyrábět průmyslově a jeho cena klesla o devadesát procent. Až koncem 20. století byl objeven mechanismus účinku Johnem Robertem Vanem, který prokázal, že kyselina acetylsalicylová nevratně inhibuje enzym cyklooxygenázu, který se podílí na syntéze prostaglandinů a tromboxanů. Za tento objev získal v roce 1982 Nobelovu cenu.

Kyselina acetylsalicylová blokuje v destičkách především tvorbu protrombotické substance tromboxanu A₂ a tím ve svém důsledku blokuje syntézu protrombinu. Dalším účinkem je blokáda syntézy vazodilatačně a antiagregačně působícího PG₁₂ v endoteliálních buňkách. Aby docházelo pouze k blokadě tromboxanu A₂ je potřeba udržovat denní dávku v rozmezí kolem 100-300 mg/den. Tato dávka neblokuje působení PG₁₂. V současné době se ASA užívá k sekundární prevenci akutního infarktu myokardu, kdy dochází k poklesu příhod asi o třetinu a iCMP. K dosažení efektu dostačuje dávka 75-100 mg/den. Zejména profitující skupinou jsou starší muži s alespoň dvěma rizikovými faktory aterogeneze (DM, HT, fumar, dyslipidémie). Další indikací léčby je akutní infarkt myokardu v PNP.

Hlavním nežádoucím účinkem je krvácení do GIT, které se vyskytuje u 1-2 % léčených pacientů za rok. Další negativní problematikou je ASA rezistence, která může být laboratorní nebo klinická. Vyskytuje se u 5-60 % případů. Hlavní příčinou rezistence se udává noncompliance pacienta až ve 40 % případů (jedná se tedy o tzv. psudorezistenci). V ostatních případech se může jednat o variabilitu genetických polymorfismů v aktivační kaskádě trombocytů, alternativní tvorbu tromboxanu A₂ nebo zvýšený obrat trombocytů. Aspirinová rezistence je spojena s vyšším rizikem kardiovaskulárních příhod [29].

Dipyridamol (Aggrenox)

Dipyridamol inhibuje fosfodiesterázy, enzymy, které degradují cyklické nukleotidy (cAMP a cGMP). Dalším účinkem, který vede k protideštičkovému efektu je vazodilatace. V současné době je dipyridamol fixně v kombinaci s ASA užíván k profylaxi vysoce rizikové recidivující iCMP. Dipyridamol v kombinaci s malou dávkou ASA je účinnější než samotná ASA a snižuje riziko recidivy iCMP až o 23 % [97]. Studie PROFESS, ale nepotvrdila předpokládanou vyšší účinnost Dipyridamolu s malou dávkou ASA vs Clopidogrel v profylaxi recidivy iCMP [82]. V kardiologii v současné době není toto léčivo doporučováno zejména z důvodu rizika vzniku tzv. steel-fenomeny, který může vést k ischemii myokardu za oblastí stenózy. Pro dlouhodobou léčbu ve formě tobolek

s postupným uvolňováním byly vyvinuty pelety, optimální podávání je 2xdenně. Maximální koncentrace v plazmě je dosaženo za 120-180 minut od podání. Metabolizmus probíhá v játrech konjugací s kyselinou glukuronovou, eliminace žlučí do stolice. Enterohepatální recirkulace je minimální. Renální eliminace je minimální. Dipyridamol prakticky nepřestupuje přes hematoencefalickou bariéru a jen minimálně prochází přes placentu a do mateřského mléka.

Clopidogrel (Plavix, Trombex, Plavocorin, Zyllt)

Clopidogrel patří mezi antitrombotické léky a patří do skupiny thienopyridinů. Clopidogrel je ireverzibilní inhibitor destičkového receptoru P2Y₁₂. Ireverzibilně se váže na ADP receptor na povrchu trombocytů a tím nedojde k aktivaci glykoproteinu GP IIb/IIIa a k vazbě fibrinogenu na tento receptor. Důsledkem je pak zabránění agregace trombocytů. Hlavními indikacemi jsou AKS s perkutánní koronární intervencí, sekundární prevence infarktu myokardu, léčba a sekundární prevence CMP. Clopidogrel je indikován v kombinaci s ASA nebo při intoleranci ASA v mono terapii. Clopidogrel je rychle metabolizován v játrech na aktivní metabolit, k inhibici agregace trombocytů dochází již za 2 hodiny od podání. Nasycovací dávka je 300 mg, udržovací obvykle 75 mg/24 hod. Účinek přetrvává několik dní. Podle největší publikované studie CAPRIE je Clopidogrel účinnější a bezpečnější než ASA [13]. U rizikovějších výkonů je třeba vysadit Clopidogrel 5 dní. Současné podávání PPI a AA léků je vhodné pouze u zdůvodněných případů (duální AA terapie u pacientů s HP, anamnestické krvácení do GIT, současná léčba antikoagulační), ale nikoliv plošně. PPI inhibující CYP2C19 snižují Clopidogrelem indukovanou inhibici destiček *in vitro*. Toto však nepotvrdili randomizované studie. Ve zdůvodněných případech je ale současné podání PPI a AA léčiv prospěšné [1]. Tak jako u ASA je problematikou léčby rezistence. Zejména závažná rezistence vzniká u pacientů v šokovém stavu s nutností vasoaktivní podpory a UPV (až v 80 % rezistencí). Příčina může být buněčná (např. nestálé množství P2Y₁₂ receptorů na trombocytech, množství uvolňovaného ADP) anebo genetická (různé polymorfizmy jaterních enzymů, zejména CYP2C19, a receptorů P2Y₁₂). Stejně jako u ASA může vznikat tzv. pseudorezistence při noncomplianci pacientů. V ČR je registrován od října 2009.

Prasugrel (Efient)

Prasugrel je antitrombotikum z řady thienopyridinů a stejně jako Clopidogrel je AA lék ze skupiny selektivních a ireverzibilních inhibitorů trombocytárních receptorů pro adenosindifosfát (ADP) typu P2Y₁₂. Vzhledem k nutné bio aktivaci je skupina

označována jako nepřímé inhibitory ADP receptorů. Indikacemi jsou spolu s ASA prevence arteriální trombózy po AKS s PCI nebo chronická forma ICHS (nestabilní angina pectoris, stp NSTEMI). Zejména je vhodný u pacientů s vysokým rizikem trombózy (DM, anamnéza trombózy stentu). Bohužel tato vysoká účinnost je vykoupena rizikem častějšího i fatálního krvácení a celková mortalita ve srovnání s ostatními thienopyridiny je tedy obdobná. Větší účinnost při prevenci trombózy, ale vyšší riziko závažného i nezávažného krvácení u pacientů léčených s AKS pomocí PCI i CABG potvrdila kardiologická studie TRITON-TIMI [100]. Nasycovací dávka je 60 mg, udržovací 10 mg 1x denně. U pacientů s váhou nižší než 60 kg je denní dávku třeba snížit na 5 mg. Pro pacienty starší více než 75 let je třeba zvážit individuálně riziko poměru prospěchu a rizika. Je kontraindikován u pacientů s anamnézou iCMP nebo TIA. Prasugrel je prekurzorem léčiva, rychle se vstřebává a metabolizuje na aktivní a neaktivní metabolity. Maximálního účinku dosahuje nalačno rychleji – během 1-2 hod. Ve střevě se hydrolyzuje na thiolakton. Dvě třetiny prasugrelu se eliminují močí a zbytek stolicí. Zásadní problém je nepřítomnost specifického antidota. V případě elektivních invazivních výkonů je třeba vysadit Prasugrel minimálně týden [31]. Současné podávání PPI a Prasugrelu neovlivňuje efekt léčby [87]. U AA léků je vhodné pouze u zdůvodněných případů (duální AA terapie u pacientů s HP, anamnestické krvácení do GIT, současná léčba antikoagulační) nikoliv plošně. PPI inhibující CYP2C19 snižují indukovanou inhibici destiček *in vitro*. Toto však nepotvrdili randomizované studie. V ČR je registrován od února 2009.

Ticagrelor (Brilique)

Ticagrelor je jako jediný z uvedených AA léků reverzibilní, přímý inhibitor receptoru pro adenzindifosfát (ADP) typu P2Y₁₂. Má z této skupiny nejrychlejší nástup účinku. Ve srovnání s Clopidogrelem je účinnější a nepatří do skupiny thienopyridinů. Účinkuje přímo bez nutnosti konverze na aktivní metabolit. Je indikován jako součást duální antiagregační terapie k prevenci arteriální trombózy po AKS u pacientů léčených PCI nebo CABG. Po perorální aplikaci se rychle vstřebává, účinek nastupuje již po 30-60 minutách, eliminační poločas je 6-13 hodin. Iničiální, nasycovací dávka je 180 mg, pokračující dávka pak obvykle 90 mg 2x denně. Díky reverzibilní blokádě je bezpečnější při nutnosti eliminace účinku, ale vzhledem k aplikaci 2x denně vyžaduje větší spolupráci pacienta. PLATO studie srovnávala účinnost a bezpečnost Ticagreloru s Clopidogrelem potvrdila, že Ticagrelor snižuje riziko úmrtí z kardiovaskulární příčiny z 11,7 % (Clopidogrel) na 9,8 %. Ve skupině pacientů léčených Ticagrelorem byl zaznamenán i pokles celkové úmrtnosti. Větší krvácení bylo přesto v obou skupinách stejně časté [12].

Prasugrel ve srovnání s Ticagrelorem má větší účinnost při prevenci trombózy implantovaného stenu, ale je rizikovější pro vznik krvácivých komplikací [10]. V ČR je registrován od prosince 2010.

Tab. 4: Přehled nejčastějších antiagregačních léčiv, farmakokinetika, farmakodynamika

	Komerční názvy	Mechanismus účinku	Nástup účinku (min)	Eliminační poločas (hod)	Dosažení maximálního účinku	Opatření při urgentním výkonu	Opatření při elektivním výkonu	Standardní dávkování	Odeznění účinku
Kyselina acetyl-salicylová	Anopyrin Stacyl, Godasal, Acylpyrin, Acygal	Ireverzibilní blokáda COX-1 (inhibice syntézy TXA ²)	10-30	2-3	i.v. min p.o.1 hod	TN	Vysadit týden	1x100 mg	týden
Dipyridamol	Aggrenox	Inhibice fosfodiesterázy	60-120	8-15	2-4 hod	TN	Vysadit týden	2x200/25 mg	1-2 dny
Clopidogrel	Clopidogrel Trombex, Zyllt, Plavix	Ireverzibilní inhibice receptoru P2Y ¹²	60-120	6	4-5 hod	TN	Vysadit týden	1x75 mg	týden
Prasugrel	Efient	Ireverzibilní inhibice receptoru P2Y ¹²	30	7 (2-15)	1-2 h nalačno 2-3 h po jídle	TN	Vysadit týden	1x10 mg	týden
Tikagrelor	Brilique	Ireverzibilní inhibice receptoru P2Y ¹²	30-60	6-13	1-2 hod	Exacyl N7	Vysadit týden	2x90 mg	1-2 dny

Zdroj: vlastní zpracování

1.2.2 Perioperační postup u pacientů užívajících antiagregační terapii

V případě elektivního i neodkladného výkonu je vhodné posoudit individuálně rizikovost perioperačního krvácení a rizikovost arteriální trombózy, pokud možno v multidisciplinárním týmu (hematolog, chirurg, anesteziolog, kardiolog). V případě urgentního výkonu lze perioperační krvácení korigovat podáním trombocytárních koncentrátů. U elektivních výkonů, kde převyšuje riziko arteriální trombózy nad rizikem perioperačního krvácení se doporučuje antiagregační terapii nevysazovat. Výkony u pacientů s malým nebo středním rizikem kardiovaskulární příhody je třeba vysadit clopidogrel a ticagrelor pět dnů, prasugrel sedm dnů před výkonem [51]. Alternativou k antiagregační terapii v perioperačním období jsou LMWH. Operační výkony lze rozdělit podle rizika vzniku kardiovaskulárního úmrtí podle Glanceho a spol. do třech skupin (tab. 5) [28].

Tab. 5: Riziko vzniku kardiovaskulární úmrtí v 30denním pooperačním období

Nízké riziko <1 %	Střední riziko 1-5 %	Vysoké riziko > 5 %
Dermatochirurgické výkony	Větší nitrobřišní výkony (CHCE, SPLE, resekce volného střeva)	Operace aorty a velkých tepen
Operace prsů	EAE u symptomatických stenóz ACI	Operace pankreatu a jater
Operace očí	PTA, stentgrafting AAA	Amputace končetin
Stomatologické zákroky	Velké ortopedické výkony	Adrenalektomie
Malé ortopedické výkony (artroskopie s menisektomií)	Velké urologické výkony	Totální cystektomie
Operace štítné žlázy	Velké gynekologické výkony	Pneumonektomie
Malé gynekologické zákroky	Menší nitrohruční operace	Esofagektomie
Malé urologické zákroky	Transplantace ledviny	Transplantace plic, jater
	Velké neurochirurgické výkony	

Zdroj: vlastní zpracování, podle Glanceho a spol.

Mezi pacienty, kteří mají nejvyšší pooperační riziko kardiovaskulární příhody patří pacienti s implantovaným stentem. Při balónkové angioplastice dochází k rychlému zhojení endotelu (14 dní), balónková angioplastika je ale zatížena vznikem restenózy. Proto byly vyvinuty metalické a následně lékové stenty – drug eluting stent, stent pokrytý antiproliferativním lékem – paklitaxelem nebo sirolimem (DES). Metalický stent reendotelizuje během 4-6 týdnů a lékový stent 6-12 měsíců. Výhoda lékového stentu

je nejnižší riziko vzniku restenózy. Z těchto důvodů je v uvedených obdobích velmi nebezpečné vysazovat antiagregační terapii, protože in-stent trombóza je zatížena vysokou 40 % mortalitou [25, 45]. Nejrizikovějším lékem pro vysazení je Clopidogrel [42]. U elektivních výkonů, kde lze operační výkon odložit je vhodné operační výkon odložit za 6 týdnů od implantace metalického stentu a za 6 měsíců od implantace lékového stentu (doporučení 1 C). V případě operace před těmito termíny není vhodné antiagregační terapii vysazovat (doporučení 2 C). U pacientů s velmi vysokým rizikem trombózy stentu je možno překlenout operační výkon podáním reverzibilních intravenózních inhibitorů glykoproteinu IIb/IIIa s krátkým poločasem eptifibatidem (EPTIFIBATIDE ACCORD) nebo tirofibanem (AGGRASTAT). Restart duální antiagregační léčby je vhodný co nejdříve, optimálně do 48 hodin po výkonu [19]. U těchto nejrizikovějších pacientů (největší riziko arteriální trombózy), kde musí být, přesto duální antiagregační terapie vysazena z důvodu rizikovosti perioperačního krvácení je vhodné tyto výkony provádět tam kde je připraven katetrizační sál 24 hodin denně (tab. 5) [84].

Riziko krvácení během výkonu není dáno jen rozsahem, typem a délkou výkonu, ale je ovlivněno i možností kontroly krvácení. Z tohoto důvodu patří mezi vysoce rizikové výkony i transkutánní biopsie solidních orgánů, punkční nefrostomie, peridurální (peritékální) katetrizace, lumbální punkce nebo hrudní drenáž. Pro stanovení rizika krvácení během operačního výkonu je důležité kromě běžně zavedených postupů (koagulačních vyšetření – INR, aPTT, anamnestického užívání antikoagulační, resp. antiagregační terapie) třeba aktivně zjistit i projevy případného abnormálního krvácení – pouřazového nebo po předchozích invazivních procedurách [37]. V kardiouchirurgii a ortopedii existuje celá řada randomizovaných studií věnujících se posouzení rizika perioperačního krvácení a trombóz. V současné době stále přesto neexistují jednotná doporučení, která by se mohla opírat o výsledky randomizovaných, multicentrických, placebem kontrolovaných studií. Jedinou studií, která zkoumala riziko přerušení léčby u nekardiouchirurgických operací pacientů užívajících ASA je studie STRATAGEM. Dle výsledků této studie nebyl pozorován ani větší výskyt závažného krvácení ani větší výskyt trombózy při pokračování nebo vynechání ASA před plánovaným výkonem, nevýhodou této studie je ale malý počet zařazených pacientů [61].

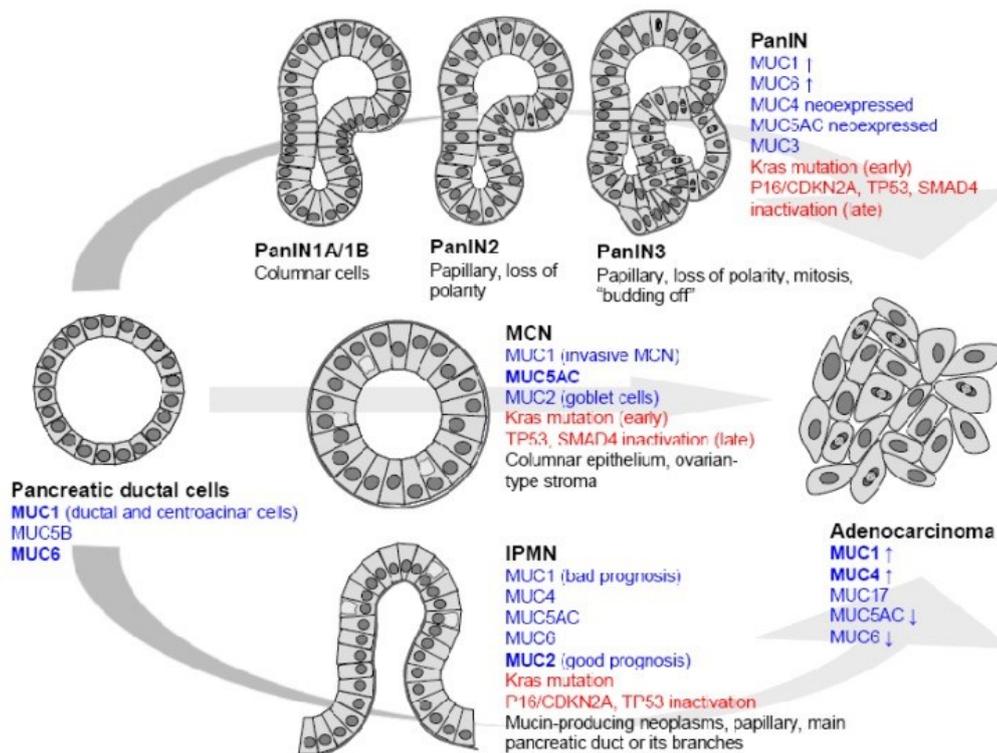
1.3 Nádorová hlenotvorba

Nádorová hlenotvorba je typická pro adenokarcinomy. Hlenotvorba může být intracelulární nebo extracelulární. Muciny jsou hlavní součástí hlenu a jsou protektivními

faktory epitelu. Brání mechanickému, chemickému, enzymatickému a mikrobiálnímu poškození sliznic. Muciny se běžně vyskytují na povrchu epiteliálních buněk v dýchacích cestách, zažívacím traktu, děložního čípku, ale i v oku a sluchovém aparátu. V současné době je známo 21 typů mucinu. Mucin je tvořen apomucinem na který jsou navázány glykosidovou vazbou oligosacharidy, které tvoří 50-80% molekulární hmotnosti. Muciny patří do skupiny O-glykoproteinů. Některé O-glykoproteiny jsou vázané na serin nebo threonin ve specifické doméně nazávané „tandem repeat“ (TR). Další obsahují N-glykany, které se vážou na domény bohaté s vysokým obsahem cysteinu (cystein -rich). Muciny mohou být membránově vázané na specifickou doménu TR (např. MUC 1, MUC 4), dále sekretované s nízkým obsahem cysteinu a se specifickou doménou (MUC 7), mucin bez specifické domény nebo sekretované s vysokým obsahem cysteinu (např. MUC 2, MUC 5AC). Mezi sekretované muciny patří zejména MUC 2, tyto muciny se uvolňují z apikální membrány. Transmembránové muciny mají N a C podjednotky, které jsou vzájemně fixované. Uvolnění vazby N podjednotky z buněčného povrchu apikální membrány signalizuje zánětlivou aktivaci. Mucin MUC 1 má protektivní význam tím, že váže patogeny (bakterie, viry, změny pH). Nadměrná exprese nebo aberantní intracelulární lokalizace jsou známkou karcinomu. Sekrece MUC 1 je pravděpodobnou příčinou chemorezistence. MUC 4 má antiadhezivní funkci a normálně se v pankreatu nevyskytuje. Způsobuje progresi malignity potlačením apoptózy a tím zvyšuje proliferaci maligních buněk. Oba muciny jsou kódované genem stejného názvu [52]. Transmembránové muciny MUC 1 a MUC 16 lze využít při monitoraci onkologické léčby karcinomu prsu a ovárií [39, 78]. Hlenotvorba se může podílet i na progresi malignit a je jednou z možných faktorů vzniku chemorezistence (gemcitabin) [44]. Nádorová hlenotvorba se ale může stát i klíčem k terapii těchto nádorů. Zablokováním exprese genů hlenotvorby může být nádorová buňka zranitelnější vůči onkologické léčbě.

U karcinomů pankreatu existují tři prediktivní pankreatické léze. Jedná se o PanIN (pankreatická intraepiteliální neoplazie), IPMN (intraduktální pankreatická mucinózní neoplazie) a MCN (mucinózní cystická neoplazie). Tyto prediktivní léze vykazují známky hlenotvorby, stejně jako je tomu u adenokarcinomu. Zejména to platí pro MCN a IPMN [24, 34, 57]. Pankreatická kancerogeneze vzniká nejčastěji (až 85 %) případů z PanIN, méně často (až 20%) z IPMN a vzácně z MCN (obr.3). Karcinomy vzniklé z IPMN nebo MCN mají významně lepší pěti-leté přežívání než karcinomy vzniklé z PanIN dysplazie. Se zvyšující se dysplazií u PanIN narůstá i podíl exprese MUC 4, při PanIn1A 17 %, PanIN2 36 % a u karcinomu až 89 % [44]. Přesná příčina zvýšeného rizika vzniku trombózy u hlenotvorných karcinomů není objasněna. Nicméně vyšší výskyt trombózy

u typických nádorů s hlenotvorbou (bronchogenní karcinom, karcinomy GIT) tuto skutečnost potvrzuje. Vzhledem k těmto okolnostem mohou být hlenotvorné prediktivní léze stejně jako adenokarcinomy vyšším rizikem pro vznik trombózy.



Obr. 3: Schéma kancerogeneze prediktivních lézí

Zdroj: Joncheere, 2010

2 HYPOTÉZY A CÍLE PRÁCE

Primárním cílem disertační práce je prokázat zvýšené riziko vzniku trombózy (arteriální nebo žilní) během hospitalizace u hlenotvorných nádorů pankreatu (maligních i benigních). Pokud je navíc přerušeno užívání chronické antiagregační terapie, může být riziko trombotické komplikace ještě vyšší. Zdrojem k ověření hypotéz je soubor operovaných pacientů pro onemocnění pankreatu ve FNKV v období od roku 2015-2019.

Mezi sekundární cíle sledování patří výskyt specifických chirurgických komplikací typických pro pankreatochirurgii, např. pankreatická píštěl, DGE (delayed gastric emptying) ve vztahu s hlenotvorbou nádorů a přerušením antiagregační terapie.

Cíle práce

- 1) Zhodnocení výskytu pooperačních komplikací a dlouhodobého přežívání pacientů s adenokarcinomem pankreatu v souboru. Mezi hlavní sledované komplikace patří trombóza, krvácení a specifické komplikace pro chirurgii pankreatu – pankreatická píštěl a DGE;
- 2) Zhodnocení pooperačních komplikací a přežívání pacientů s nádorovou hlenotvorbou a přerušenu antiagregační terapií. Je hlenotvorba a přerušeni AA terapie u adenokarcinomů zvýšeným rizikem vzniku arteriální nebo žilní trombózy a dalších komplikací?
- 3) Zhodnocení pooperačních komplikací benigních lézí a prediktivních lézí s hlenotvorbou a přerušenu AA terapií. Je hlenotvorba a přerušeni AA terapie u prediktivních lézí ve srovnání s benigními lézemi zvýšeným rizikem vzniku arteriální nebo žilní trombózy a dalších komplikací?

3 MATERIÁL A METODIKA

3.1 Základní charakteristika souboru

K ověření platnosti hypotézy byl využit prospektivní registr pacientů operovaných pro onemocnění pankreatu na chirurgické klinice FNKV a 3.LF UK. Tento registr zahrnuje pacienty operované v období od 1.1.2015 do 31.12.2019. V uvedeném období bylo operováno pro onemocnění pankreatu celkem 343 pacientů (tab.6). Z této kohorty byli do první skupiny vybráni pacienti pouze s adenokarcinomem pankreatu nebo Vaterovy ampuly a s radikálním výkonem. Do druhé skupiny byly selektováni pacienti s benigními nádory a prediktivními lézemi (IPMN, MCN, PanIN). Obě tyto skupiny byly dále rozděleny podle přítomnosti hlenotvorby na dvě podskupiny. Pro maximální homogenost skupiny byli vyřazeni všichni pacienti s jinou malignitou než adenokarcinom, dále byli vyřazeni pacienti s neradikálním výkonem (biliodigestivní spojky, explorativní laparotomie s biopsií). Dále bylo vyřazeno 12 pacientů, kteří užívali chronickou antikoagulační terapii (nejčastěji Warfarin). Tito pacienti byli vyřazeni, z důvodu bridging terapie nízkomolekulárním heparinem, který by mohl ovlivnit sledované komplikace i přežívání. Po všech uvedených selekcích požadovaným kritériům zhodnocení odpovídá celkem 120 pacientů.

Tab. 6: Přehled všech pacientů operovaných pro onemocnění pankreatu

N=343	počet	%
Primární maligní tumor pankreatu	189	55,1
Chronická pankreatitida	42	12,2
Adenokarcinom Vaterovy ampuly	28	8,2
Prediktivní léze pankreatu	21	6,1
Benigní nádory pankreatu	17	5,0
Extrapankreatické malignity infiltrující pankreas	13	3,8
Primární malignity žl. cest	12	3,5
Metastázy do pankreatu	7	2,0
Benigní nádory žl. cest a duodena	5	1,5
Ostatní (akcesorní slezina, atrofie, penetrující vřed atd.)	6	1,7
Nevýtěžná histologie	3	0,9

Zdroj: vlastní zpracování

Průměrný věk souboru byl 65.6 let (standardní odchylka 9.3, rozptyl 43-87), poměr muži versus ženy byl 72:50. Histopatologicky se jednalo ve 108 případech o duktální adenokarcinom pankreatu a ve 24 případech adenokarcinom Vaterovy ampuly.

Histologický typ primární malignity pankreatu je uveden v tabulce 7. Intracelulární nebo extracelulární hlenotvorba byla histopatologicky prokázána u 47 pacientů (tj 39,2 %).

Tab. 7: Primární maligní tumory pankreatu – histopatologický přehled

n=189	počet	%
Adenokarcinom vývodového systému	162	85,7
Neuroendokrinní tumor	17	9,0
Nediferencovaný karcinom s osteoklastickými buňkami	4	2,1
Solidní pseudopapilární tumor	3	1,6
Dediferencovaný liposarkom	1	0,5
Nízce diferencovaný adenoskvamosní karcinom	1	0,5
Mucinózní cystadenokarcinom	1	0,5

Zdroj: vlastní zpracování

Ze 132 pacientů 98 pacientů neužívalo předoperačně žádnou antiagregační terapii. Celkem 12 pacientů užívalo antikoagulační terapii (Warfarin/LMWH, Elikvis, LMWH samostatně nebo kombinace Warfarinu a Stacylu). Zbývajících 22 pacientů užívalo antiagregační terapii (Anopyrin, Godasal, Trombex). Tuto antiagregační léčbu vysadilo v intervalu 10-5 dní před výkonem (tab.8). Všichni pacienti dostávali profylakticky LMWH od večera před operací až do propuštění. Po propuštění až do 28. pooperačního dne bylo pokračováno v profylaxi LMWH (domácí péče nebo aplikace pacientem).

Tab. 84: Přehled chronické antitrombotické terapie u pacientů s radikálním výkonem pro adenokarcinom pankreatu a Vaterovy papily

n=132	počet	%	Předoperační opatření
Bez medikace	98	74,2	Bez opatření
Anopyrin, Stacyl, Godasal	19	14,4	Vysazen 5-10 dní před výkonem
Warfarin	7	5,3	Bridging LMWH
Trombex	3	2,3	Vysazen 5-8 dní před výkonem
Elikvis	2	1,5	Bridging LMWH
LMWH	2	1,5	Pokračování
Warfarin + Stacyl	1	0,8	Bridging LMWH

Zdroj: vlastní zpracování

Pokud byla součástí operačního výkonu splenektomie (45 pacientů, tj. 34,1%) byl typ pooperační antitrombotické profylaxe zvolen dle aktuální hodnoty trombocytů. Při hladině trombocytů do $500 \times 10^9/l$ byl pacient dále již bez medikace. Při hodnotách $500 - 1000 \times 10^9/l$ antiagregační profylaxe do normalizace trombocytózy. Při hodnotách nad $1000 \times 10^9/l$ – LMWH v profylaktické dávce dle hmotnosti pacienta. Při následném poklesu pod $1000 \times 10^9/l$ deescalace profylaxe na antiagregační terapii. Pokud měl pacient v chronické medikaci antiagregační terapii již před výkonem, pak se k této medikaci vrátil

po ukončení profylaxe LMWH (nejčastěji 28-30. pooperační den). K úplnému vysazení profylaktické antitrombotické medikace došlo u všech pacientů se splenektomií v různé pooperační době.

3.2 Typy operačních výkonů

Radikální resekcí výkon je definován jako chirurgický výkon se standardním předem definovaným rozsahem resekce včetně regionální lymfadenektomie. V současnosti je všemi velkými centry preferován hemipankreatoduodenektomie šetřící pylorus – PPPD (Traverso-Longmire). Pokud nádor prorůstá do blízkosti pyloru, nebo zachovaná část duodena a pyloru vykazuje zhoršenou perfuzi lze operační výkon realizovat jako původní hemipankreatoduodenektomie dle Whipella - cPD. Rekonstrukční část výkonu je spojena s pankreatikojejuno-anastomózou (PJA) nebo bez (totální pankreatektomie nebo distální resekce pankreatu). Provedení PJA je pro operační výkon nejsložitější částí výkonu. Případné poruchy hojení PJA mají zásadní dopad na morbiditu a mortalitu souboru. Přehled operačních výkonů je uveden v tabulce 12. Vaskulární výkon jako součást onkochirurgického výkonu byl proveden u 14 pacientů (11,6%) a multiviscerální výkon u 3 pacientů (2,5%). Mezi nejčastější vaskulární výkony patřily resekce cévy s anastomózou end to end nebo excize s patchem (bovinní perikard nebo autonomní žíla), případně cévní bypass (nejčastěji L renální žíla, VSM nebo v.femoralis spf.). Jednalo se o resekce portální nebo mesenterické žíly, společné hepatické tepny, horní mesenterické tepny nebo kombinace. Jako multiviscerální výkon byl označen operační výkon, jehož součástí byla navíc resekce orgánů v okolí primárního nádoru en block. V našem souboru se nejčastěji jednalo a klínovitou resekci žaludku, nebo neanatomickou resekci jater. Splenektomie je standardní součástí radikálního operačního výkonu při distální nebo totální pankreatektomii. Přehled operačních výkonů je uveden v tabulce 9.

Tab. 9: Přehled operačních výkonů

n=120	počet	%
Traverso -Longmire	57	47,5
Traverso -Longmire + vaskulární výkon	3	2,5
Totální pankreatektomie + splenektomie	18	15
Totální pankreatektomie + splenektomie + vaskulární výkon	7	6
Totální pankreatektomie + splenektomie + multiviscerální	1	0,8
Distální resekce + splenektomie	19	15,9
Distální resekce + splenektomie + vaskulární výkon	2	1,7
Distální resekce + splenektomie + multiviscerální	1	0,8
Whipple	9	7,5
Whipple + vaskulární výkon	2	1,7
Whipple multiviscerální	1	0,8

Zdroj: vlastní zpracování

3.3 Pooperační komplikace

Hlavní sledované komplikace byly projevy arteriální nebo žilní trombózy. Dále projevy krvácení a komplikace specifické pro pankreatochirurgii – pankreatická píštěl a porucha evakuace žaludku.

3.3.1 Trombotické komplikace

Trombotické komplikace postihují jak arteriální tak i venózní řečiště. Venózní tromboembolismus se klinicky manifestuje jako hluboká žilní trombóza a migrací trombu vzniká plicní embolizace. V pankreatochirurgii se může vyskytovat trombóza postihující portomesenterický svazek. Mezi klinické projevy arteriální trombózy patří infarkt myokardu, ischemická CMP, akutní tepenný uzávěr končetin, nově vzniklá fibrilace síní (nevalvulární), kardiální selhání s elevací troponinu, viscerální embolie [74]. Mezi nejrizikovější pacienty patří pacienti s implantovaným léčebným stentem. Trombotické projevy lze dle závažnosti na základě studie Prague 14 klasifikovat do pěti skupin. Tato klasifikace je uvedena v tabulce 10. Klasifikaci lze využít pro arteriální i venózní trombózu.

Tab. 5: Perioperační trombóza dle závažnosti

Typ trombózy	Průběh
Typ A	Pooperační trombóza s fatálním koncem
Typ B	Pooperační trombóza s potenciálním ohrožením života
Typ C	Pooperační trombóza s nutností invazivní intervence trvalými následky
Typ D	Pooperační trombóza s nutností invazivní intervence bez trvalých následků
Typ E	Pooperační trombóza bez nutnosti invazivní intervence a bez trvalých následků

Zdroj: vlastní zpracování, upraveno dle Prague 14

3.3.2 Hemoragické komplikace

Perioperační hemoragické komplikace mohou nastat již během operačního výkonu (peroperačně) nebo v časně (do 24 hodin od operace) a pozdní pooperační fázi. Peroperační krevní ztráty monitoruje průběžně operátor, anesteziolog a instrumentářka. Peroperační krvácení se projevuje během operačního výkonu difúzním sáknutím z operačního pole nebo krvácením z chirurgického zdroje, případně kombinací. Jako běžnou peroperační krevní ztrátu v pankreatochirurgii považujeme ztrátu do 500 ml. Krevní ztrátu měříme podle objemu v odsavném systému (nutné odečíst proplachovou tekutinu) a orientačně na základě množství spotřebovaných roušek. V pooperačním sledujeme případné projevy zvýšeného krvácení zejména monitorací objemu a charakteru odpadu z drénů, fyzikální vyšetření břicha a kontrol operační rány. V pankreatochirurgii používáme na našem pracovišti vždy pasivní (spádové) drény. Pooperační krvácení se může latentně manifestovat šokovou symptomatologií nebo anemizací, případně vzestupem laktátu při vyšetření acidobazické rovnováhy. Pokud nejsou zevní známky krvácení může být příčinou malfunkce drénů. Klasifikace krvácení dle závažnosti je uvedeno v tabulce 11.

Tab. 6: Perioperační krvácivé komplikace dle závažnosti – upraveno podle Prague 14

Typ krvácení	Průběh
Typ A	Peroperační nebo pooperační krvácení s fatálním koncem
Typ B	Pooperační krvácení vyžadující reoperaci
Typ C	Pooperační krvácení vyžadující transfúzi, ale nevyžadující reoperaci
Typ D	Intraoperační závažné, větší než obvykle komplikující operační výkon
Typ E	Pooperační, projevující se jako větší odpad drénem nebo hematodem v ráně

Zdroj: vlastní zpracování, upraveno dle Prague 14

3.3.3 Pooperační pankreatická píštěl

Pooperační pankreatická píštěl (POPF) byla zhodnocena poslední klasifikací z roku 2016, kterou na našem pracovišti používáme. Definice pankreatické pooperační píštěle je leak pankreatické šťávy do břišního drénu. Na našem pracovišti provádíme vyšetření amylázy v drénu 3. pooperační den. Při více než 3 násobku sérové hladiny nasazujeme analogy somatostatinu. Hladinu AMS v drénu dále monitorujeme a případně dle klinického stavu a dynamiky sekteru z drénu eskalujeme léčbu (převedení enterální nutrice na totální parenterální atd).

3.3.4 Zpožděná evakuace žaludku (DGE)

Zpožděná evakuace žaludku (DGE) byla klasifikována do třech kategorií dle závažnosti (A,B,C). Pokud k obnovení evakuační schopnosti žaludku do 7 dnů od operace jedná se o typ A. Typ A lze do jisté míry definovat jako fyziologický stav. Pokud pacient netoleruje p.o. příjem a stav vyžaduje ponechání NGS více než týden ale méně než dva týdny jedná se o typ B. Pokud tento stav trvá více než tři týdny je typ C. Klinicky se DGE projevuje vyššími odpady z NGS, zvracením, regurgitací, nevolností, intolerancí p.o. příjmu s nutností nového zavedení nasogastrické sondy. K vyloučení mechanické příčiny stavu se v časném pooperačním průběhu provádí CT s kontrastní látkou, nebo později opatrné provedené endoskopického vyšetření. Pokud je příčina poruchy mechanická lze ji vyřešit zavedením stentu nebo reoperací.

3.4 Statistika

Jedná se o retrospektivní analýzu prospektivního registru pacientů. Statisticky byla zpracována demografická data pacientů, dále histopatologické nálezy, typy operačních výkonů, perioperační komplikace a dlouhodobé přežívání. Ke statistickému zhodnocení komplikací byl použit Fisher's exact test. Statisticky významná hodnota byla $p < 0,05$. Ke zhodnocení přežívání byla využita Kaplan – Meierova analýza.

4 VÝSLEDKY

4.1 Pooperační komplikace a dlouhodobého přežívání pacientů s adenokarcinomem pankreatu v celém souboru (cíl 1)

Ve finální skupině (120 pacientů) se vyskytla trombotická komplikace u 12 pacientů (10 %). V sedmi případech se jednalo o arteriální trombózu a v pěti případech o venózní trombózu. U čtyř pacientů byla komplikace fatální (tab.12). Mezi nejčastější formy arteriální trombózy byla 5x nově vzniklá nevalvulární fibrilace síní, zaléčeno antiarytmiky (Cordarone, případně Betaloc), ani u jednoho pacienta se nepotvrdila tyreotoxikóza jako příčina vzniku FiS. Dva pacienti měli další komplikovaný průběh s pankreatickou píštělí, MODS a byli vyššího věku, sled těchto komplikací skončil fatálně. U jednoho pacienta došlo v pooperačním období k zástavě oběhu, úspěšná resuscitace ROSC po 1 minutě. Dle dalších vyšetření byla prokázána stenóza a trombus truncus coelicus + a. mesenterica superior, stav byl vyřešen endovaskulárně, pacient neměl další komplikace a přežil. Další případ arteriální trombózy postihoval koronární řečiště, projevil se jako AKS s kardiálním selháváním (bez stenokardie – zřejmě podíl pooperační analgezie opiáty nebo DM) s elevací troponinu, dle kardiologů bez indikace ke PTCA, pouze antitrombotická terapie. Nejčastější formou venózní trombózy byla trombóza portomesenterického svazku. Ve dvou případech časně po operaci (do 72 hodin) a v obou případech v pozdní fázi s projevy portální hypertenze (ascitický odpad břišními drény, porucha peristaltiky tenkého střeva) a nevedla ani v jednom případě k úmrtí. Poslední případ venózní trombózy probíhal pod obrazem asymptomatické DVT s až manifestní plicní embolizací, vyžadující nasazení terapeutické antikoagulační léčby a monitorace. Dle naší klasifikace trombózy se tedy jednalo u čtyř pacientů o typ A, 2x o typ B, 3x o typ C a 3x o typ E.

Tab. 7: Mortalita trombózy pacientů s AA terapií versus bez medikace

Fisher's Exact Test	Odds ratio	95 % CI	P value
Mortalita u antiagregovaných versus pacienti bez antitrombotické medikace	12.36027	1.502628–573.809433	0.005838

Zdroj: vlastní zpracování

Pooperační krvácení se vyskytlo v našem souboru 9x u osmi pacientů (7,5 %). U šesti pacientů si vyžádalo reoperaci, chirurgický zdroj jako příčina krvácení byl nalezen ve dvou případech. Jeden případ chirurgické zdroje krvácení skončil fatálně. Jednalo

se o totální pankreatektomii se splenektomií a kombinovaným vaskulárním výkonem (arteriální i venózní řečiště). Jeden pacient byl reoperován 2x pro krvácení z retroperitonea. Pravděpodobným zdrojem byla oblast aorto-kaválního okna (lymfadenektomie), přesný zdroj ale nebyl nalezen. Při druhé recidivě krvácení a druhé revizi u stejného pacienta (opět bez nálezu jasného zdroje), byl proveden pro nejasný zdroj packingem retroperitonea. Poté již pacient nekrvácel. Packing byl odstraněn za 24 hodin. U jednoho pacienta se jednalo o peroperační krvácení, které velmi stěžovalo operační výkon, krvácení nebylo z chirurgického zdroje, jednalo se o difúzní sáknutí, stav se zlepšil peroperačním podáním kyseliny tranexamové (1 gr i.v. bolus Exacyl, hemostyptikum) a podáním čerstvých mražených plazem (2 jednotky) a podáním Kanavitu (1 ml i.v. v roztoku 5% Glukózy, 10 mg, vitamin K). Příčinou byla pravděpodobně cholestáza a ikterus. Předoperačně nebyla žádná odchylka, která by avizovala koagulopatii nebo poruchu srážlivosti, pouze hladina bilirubinu byla přes 200 $\mu\text{mol/l}$. Další operační revize u jednoho pacientů opět bez nálezu zdroje krvácení. Byla provedena laváž, evakuace hematomů a kontrola průchodnosti drénů. Jeden pacient byl revidován s nálezem chirurgického krvácení, zdrojem byla drobná tepénka v retroperitoneu, příčinou bylo odloučené koagulum po lymfadenektomii pomocí bipolárního disektoru. Krvácení bylo ošetřeno ligaturou. Krvácení u těchto dvou pacientů dále již nepokračovalo. Indikace k reoperaci byly zejména na základě hemoragického odpadu do drénů nebo anemizace. Při anemizaci bylo indikováno MDCT kde se potvrdil nález většího nitrobřišní hematom. Pooperační krvácení bylo i nejčastějším důvodem reoperace (17/6 tj. 35 %). Další pacient měl velký hematom v podkoží v laparotomii, který se vyřešil povolením kožního stehu, výplachem, drenáží a kompresí operační rány. Krvácení dále nepokračovalo. Poslední pacient krvácel do NGS, kromě vysazení LMWH a podání kyseliny tranexamové (1 gr Exacyl i.v., hemostyptikum), nebylo třeba další opatření, krvácení nebylo masivní bez oběhové odezvy nebo anemizace. Pravděpodobným zdrojem byla duodenojejunoanastomóza. Endoskopické vyšetření vzhledem k časné pooperační fázi nebylo indikováno. Většina pacientů, kteří měli nějakou formu krvácení mělo další pooperační komplikace. Jednalo se ve třech případech o PP (1x závažnou s nutností ponechání drénu více než 1 měsíc), insuficienci HJA (1x, řešeno další reoperací) nitrobřišní kolekci drénovanou pod MDCT (1x) nebo plicní embolizaci (1x). Dle naší klasifikace krvácení upravené na základě Prague 14 (tab.13) se jednalo 1x o typ A, 5x o typ B, 1x o typ C, 1x o typ D a 1x o typ E.

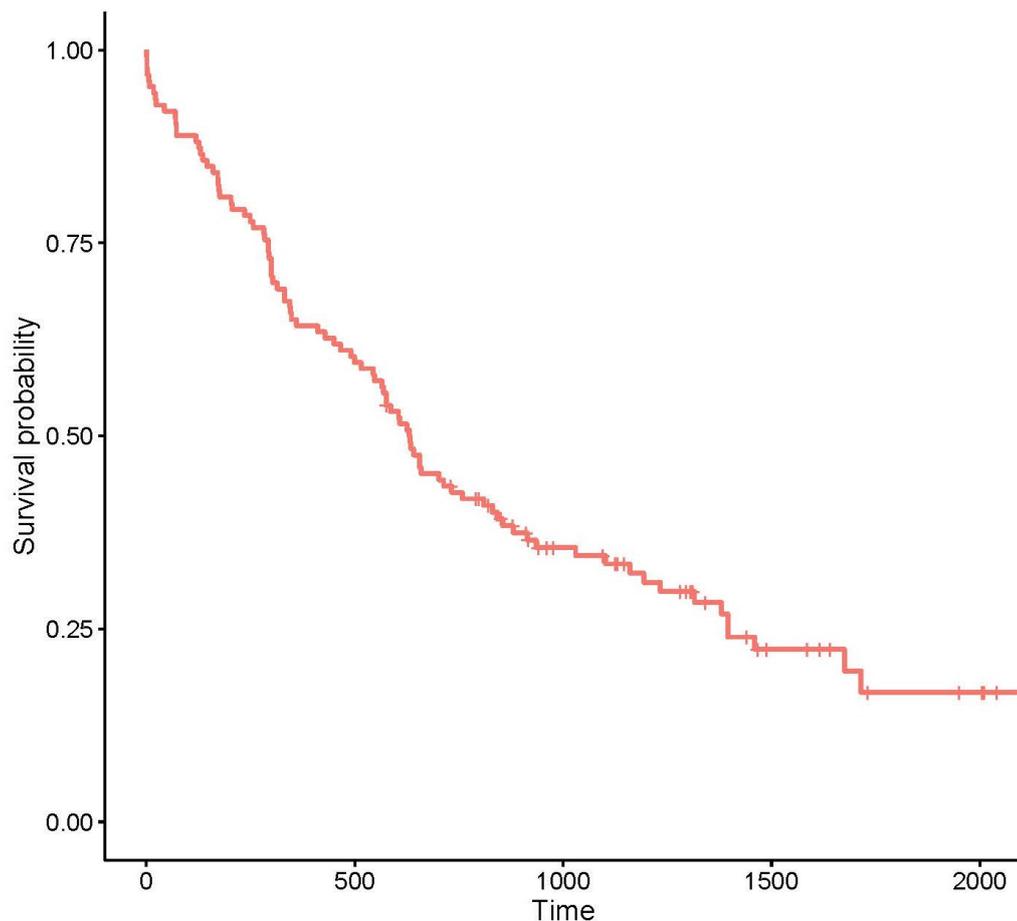
Pankreatická píštěl mohla být hodnocena u 94 pacientů, 26 pacientů podstoupilo totální pankreatektomii. Pankreatická píštěl typu B nebo C byla zaznamenána celkem u 8 pacientů (tj 8,5 %). Ve velké většině pacientů (32 tj. 34 %) se jednalo o stupeň A, tedy

pouze zvýšená aktivita amylázy v drénu bez klinického korelátu. Typ B byl zaznamenán u 5 pacientů (tj. 5,3 %) a typ C u třech pacientů (tj. 3,2 %).

Opožděná evakuace žaludku (DGE) mohla být hodnocena u 98 pacientů, 22 pacientů podstoupilo resekční výkon na pankreatu bez rekonstrukce na GIT (distální pankreatektomie). DGE jsme diagnostikovali u osmi pacientů (8,1 %). U většiny pacientů se jednalo o typ A nebo B. Ani u jednoho pacienta se nevyskytnul případ typu C. Stav byl vyřešen zavedením NGS a parenterální nutricí, případně ponecháním enterální sondy v kombinaci s NGS.

Hospitalizační mortalita souboru je 6 % (8 pacientů). K úmrtí došlo od 0 až po 23. den hospitalizace. U čtyř pacientů byla příčina úmrtí trombóza, u třech pooperační sepse a MODS. Ve dvou případech porucha hojení HJA (2x, biliární peritonitis) nebo PJA (1x, pankreatitida). Jeden pacient zemřel na komplikace krvácení. Čtyři pacienti z osmi zemřelých pacientů bylo reoperováno.

Přežívání 1leté, 2leté, 3leté a 5leté bylo 64.3 % (95 % CI: 56.4–73.2 %), 43.5 % (95 % CI: 35.6–53.1 %), 31.0 % (95 % CI: 23.6–40.8 %) a 16.8 % (95% CI: 9.6 – 29.2%).



Graf 1: Kaplan – Meierova analýza přežívání celého souboru pacientů

Zdroj: vlastní zpracování

4.2 Pooperační komplikace a přežívání pacientů s nádorovou hlenotvorbou a přerušenu antiagregační terapií (cíl 2)

Z původní skupiny všech operovaných pacientů pro onemocnění pankreatu v období 2019-2019 ve FNKV zbylo 132 pacientů. Tito pacienti měli radikální operační výkon pro adenokarcinom pankreatu a Vaterovy ampuly. Dalších 12 pacientů bylo vyřazeno z důvodu užívání antikoagulační terapie, která byla nahrazena bridgingem pomocí LMWH. Vzhledem k této skutečnosti defacto nebyla léčba přerušena tak jak tomu bylo u pacientů s AA terapií. Tato skupina dvanácti pacientů užívající chronickou antikoagulační terapii (Warfarin, Eliquis, LMWH) je velmi zajímavá po stránce výsledků výskytu trombotických komplikací. Tato skutečnost nebyla hypotézou této práce, ale výsledky mohou mít zásadní klinický dopad. Ve většině případů se jednalo o pacienty

užívající Warfarin (sedm pacientů) případně Eliquis (dva pacienti), tato léčba byla přerušena a byla nahrazena profylaktickou dávkou LMWH 1xd. Další pacient užíval Warfarin + Stacyl vysadil oba léky a byl převeden na LMWH a poslední dva pacienti užívali dlouhodobě před operací LMWH. U těchto všech 12 pacientů se vyskytla v sedmi případech pooperační trombotická komplikace a zároveň se nevyskytla žádná krvácivá. Trombotická komplikace byla srovnána s hlavním souborem a jedná se o statisticky významný výsledek (Fisher's Exact Test $p=0.0002172$) (tab.13). Průměrný věk v obou skupinách byl statisticky nevýznamný (65,6 versus 68). Vyšší výskyt trombotických komplikací nebyl tedy ovlivněn např. vyšším věkem.

Tab. 8: Výskyt trombózy u skupiny s antikoagulační léčbou versus vysazená AA terapie

Fisher's Exact Test	Odds ratio	95 % CI	P value
Výskyt trombózy	8.22	1.75–30.21	0.0002172

Zdroj: vlastní zpracování

Nádorová hlenotvorba byla prokázána histopatologicky u 47 adenokarcinomů (tj. 39,2 %) ze 120 pacientů. Dle histopatologického vyšetření se jednalo o hlenotvorbu intracelulární nebo extracelulární. Některé nádory vykazovaly i masivní hlenotvorbu.

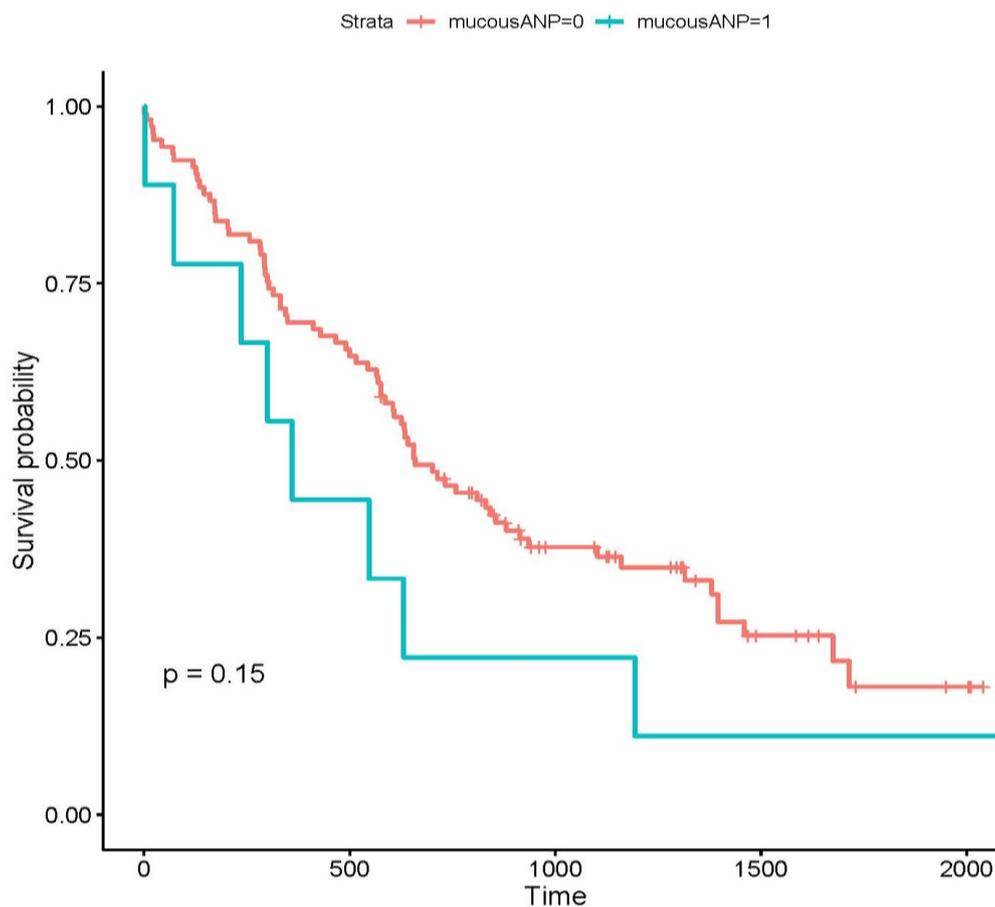
Překvapivým statistickým významným výsledkem byl pouze vyšší výskyt DGE u hlenotvorných malignit. Porucha evakuace žaludku se vyskytla u osmi pacientů a v šesti případech se jednalo o hlenotvorný nádor. V kombinaci s přerušáním AA terapie se již statistická významnost nepotvrdila. V tomto případě lze tedy konstatovat, že hlenotvorba nádoru je rizikovým faktorem vzniku DGE. Podrobné výsledky jsou uvedeny v přehledné tabulce 14.

Tab. 94: Fisher's exact srovnání komplikací – hlenotvorba a přerušení AA

	Odds ratio (95 % CI)	P value
<i>Hlenotvorba</i>		
Hlenotvorba vs. trombotické komplikace	1.3 (0.5–3.9)	0.622
Hlenotvorba vs. hemoragické komplikace	0.7 (0.1–3.4)	0.747
Hlenotvorba vs. DGE	13.9 (1.7–643.9)	0.004
Hlenotvorba vs. pankreatická píštěl	1.3 (0.5–3.2)	0.537
<i>Přerušení antiagregační terapie</i>		
Přerušení antiagregační terapie vs. trombotické komplikace	1.2 (0.2–5.4)	0.720
Přerušení antiagregační terapie vs. hemoragické komplikace	0 (0.0–2.0)	0.205
Přerušení antiagregační terapie vs. DGE	1.8 (0.2–12.3)	0.611
Přerušení antiagregační terapie vs. pankreatická píštěl	0.665 (0.2–2.3)	0.575
<i>Hlenotvorba a přerušená antiagregační terapie</i>		
Hlenotvorba a přerušená antiagregační terapie vs. trombotické komplikace	2.3 (0.2–14.4)	0.282
Hlenotvorba a přerušená antiagregační terapie vs. hemoragické komplikace	0 (0.0–6.0)	1.000
Hlenotvorba a přerušená antiagregační terapie vs. DGE	2.2 (0.0–21.8)	0.429
Hlenotvorba a přerušená antiagregační terapie vs. pankreatická píštěl	0.7 (0.1–5.1)	1.000

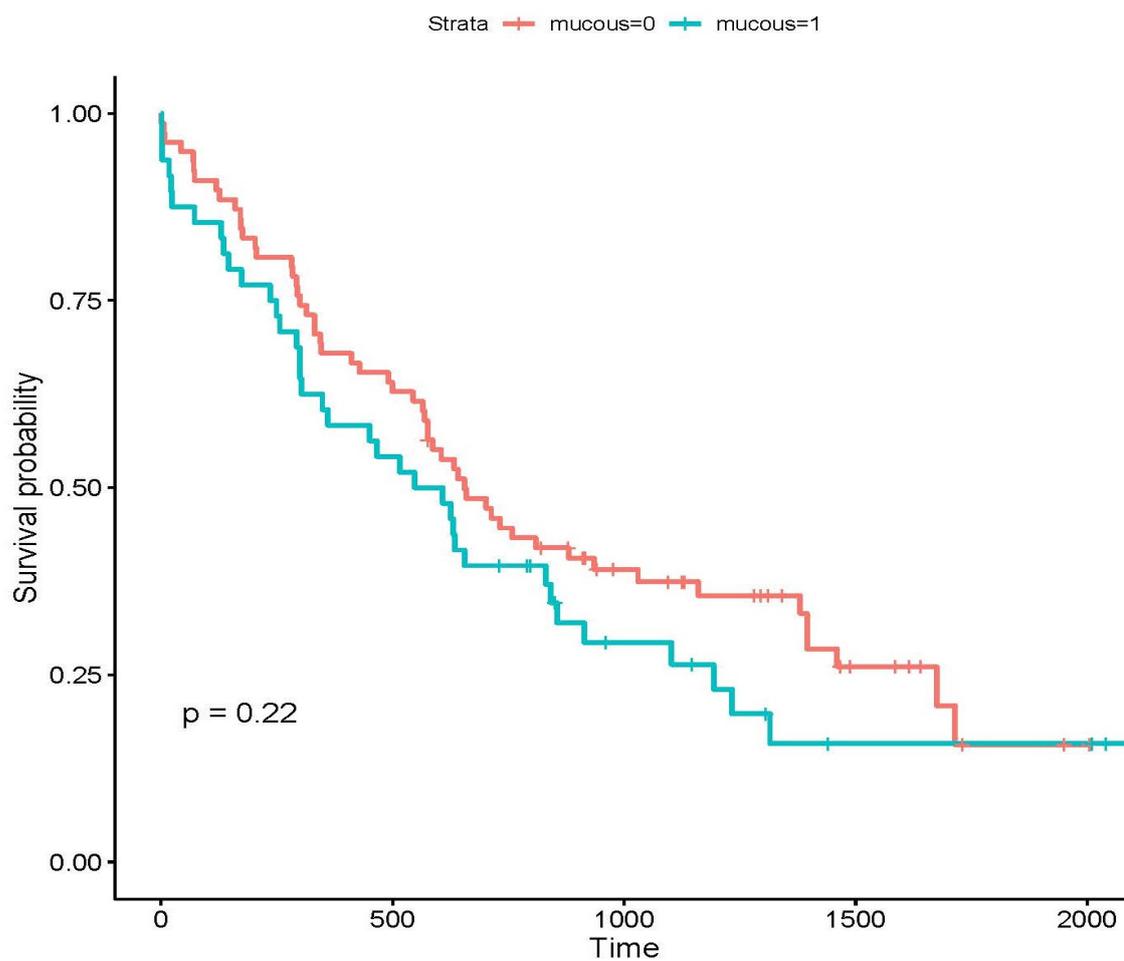
Zdroj: vlastní zpracování

Co se týká přežívání je evidentním trendem, že kombinace hlenotvorného nádoru a vysazení chronické antiagregační terapie je spojeno s horším přežíváním. Tento fakt je patrný na grafu 2. Další Kaplan-Meierova analýza přežívání při vysazení chronické antiagregační terapie versus pacienti bez antiagregační léčby ani srovnání přežívání hlenotvorných versus nehlenotvorných nádorů nebyla statisticky významná (Graf 3,4.)



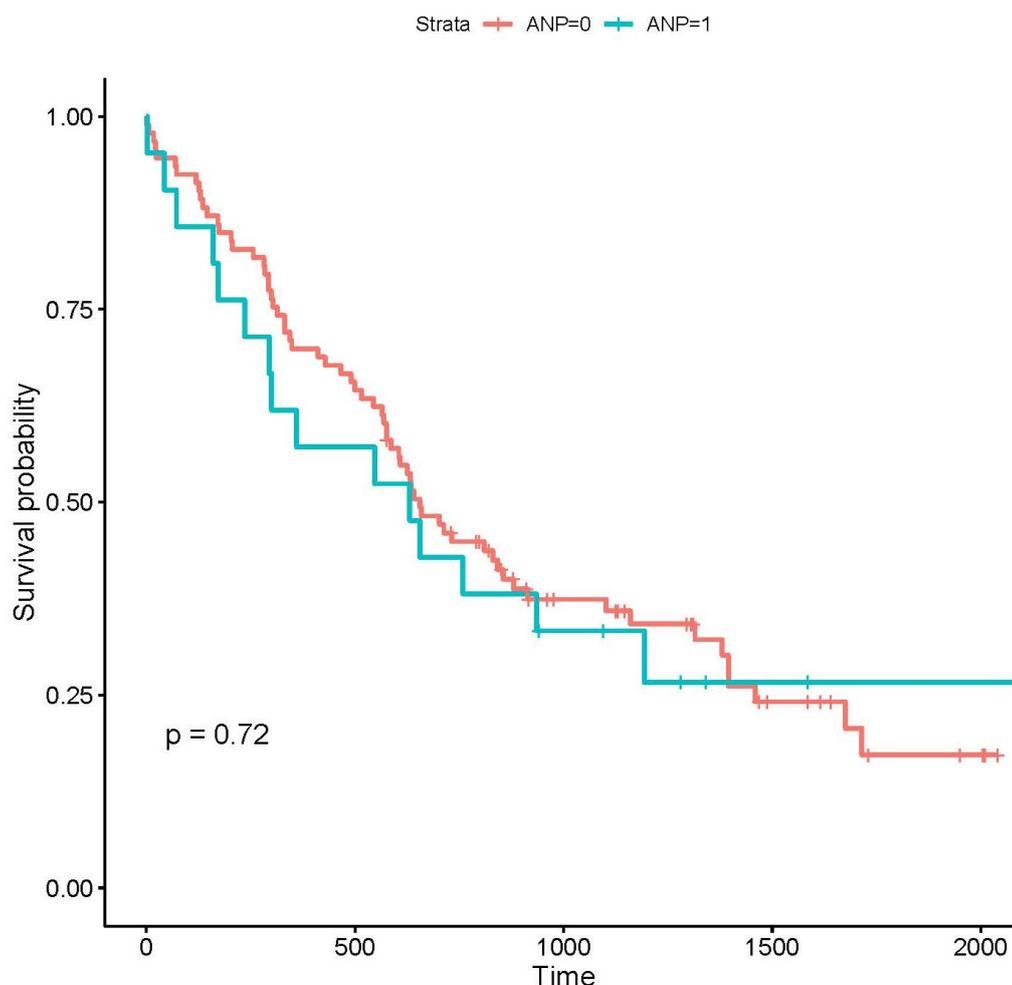
Graf 2: Kaplan-Meierova analýza porovnávající přežívání v kombinaci hlenotvorného nádoru a vysazení chronické antiagregační terapie versus hlenotvorného nádory bez chronické antiagregační terapie

Zdroj: vlastní zpracování



Graf 3: Kaplan -Meierova analýza srovnání přežívání hlenotvorných a nehlenotvorných nádorů

Zdroj: vlastní zpracování



Graf 4: Kaplan -Meierova analýza přežívání při vysazení chronické antiagregační terapie versus bez antiagregační léčby

Zdroj: vlastní zpracování

4.3 Pooperační komplikace benigních lézí a prediktivních lézí s hlenotvorbou a přerušenu antiagregační terapií (cíl 3)

V další části této práce byli selektováni z celého souboru a statisticky porovnány skupiny pacientů s benigními nádory (cystadenom), prediktivní léze typu PanIN a hlenotvornými prediktivními lézemi (IPMN, MCN). V tomto souboru bylo celkem 38 pacientů. U 17 pacientů se z definitivního histopatologického nálezu jednalo o cystadenom, ve 13 případech se jednalo o IPMN, ve čtyřech případech o MCN a u posledních čtyř pacientů byl diagnostikována PanIN. Pacienti s PanIN byli zařazeni do skupiny bez hlenotvorby. Zajímavostí byli dva pacienti, kde byly histopatologicky nalezeny dvě různé léze v resekátu: jak IPMN tak i cystadenom. Oba tyto pacienti byli zařazeni do skupiny s potenciální hlenotvorbou. Celkem bylo zařazeno 35 pacientů, kteří

byli rozděleni do dvou skupin. Skupina bez hlenotvorby (19 pacientů, 15x cystadenom a 4 x PanIN) a skupina prediktivních lézí s potenciální hlenotvorbou (16 pacientů, 12x IPMN a 4x MCN). Deset pacientů užívalo chronickou antitrombotickou terapii. Celkem 8 pacientů užívalo AA terapii (čtyři pacienti s cystadenomem, tři pacienti s benigní lézí s potenciální hlenotvorou a jeden pacient s PanIn). Tři pacienti antikoagulační terapii (dva pacienti s cystadenomem Xalerto a jeden pacient s IPMN Warfarin). Tito pacienti byli ze stejných důvodů jakou pacientů s adenokarcinomem vyloučeni. Ke statistickému zhodnocení byl použit Fisher's exact test.

Trombóza se vyskytla u pěti pacientů. U dvou pacientů se jednalo o AKS s elevací troponinu, bez indikace k PTCA, jeden pacient měl nově vzniklou FiS. U dalšího pacienta došlo po centrální resekci pankreatu k ischemii hlavy pankreatu s reoperací a dokončením totální pankreatektomie. Trombotickou příhodu měl i pacient popisovaný v části kde je uvedena mortalita souboru. Trombóza se vyskytla u tří pacientů s potenciální hlenotvorbou a u dvou pacientů v druhé skupině. Ani zde nebyla statistická významnost mezi oběma skupinami.

Pankreatická píštěl se vyskytla celkem u 22 pacientů (62,8 %). Dle klasifikace POPF 2016 se jednalo o typ A 15x, typ B 5 x a typ C 2x. Klinicky významná píštěl byla u 7 pacientů (20 %). U třech pacientů bylo provedeno ERCP s wirsungotomií a stentáží d. pancreaticus. Jeden pacient měl drenáž pod CT, jinak většina píštělí byla řešena podáním analogu somatostatinu a ponecháním drénu.

Ani u jednoho pacienta v obou skupinách se nevyskytlo žádné závažnější krvácení nebo DGE.

Zemřeli dva pacienti (1x cystadenom, 1x PanIN). První s histologickým cystadenomu na komplikace vzniklé při operaci, při které došlo k disekci horní mesenterické tepny. Pacient zemřel 16. pooperační den pod obrazem MODS. Druhý pacient s PanIn zemřel na komplikace vzniklé s insuficiencí PJA, byl reoperován a zemřel 4. pooperační den. Mortalita toho souboru byla 5,7%.

Předpoklad zvýšeného rizika komplikací spojených s hlenotvorou a s vysazením chronické antiagregační terapie se nepotvrdil ani v jedné komplikaci. Těsný výsledek spojený se statistickou významností byl pouze u pacientů s vysazenou antiagregační terapií a ranou komplikací (SSI). Výsledky jsou uvedeny v tabulce 15.

Tab. 105: Přehled pooperačních komplikací u benigních lézí s hlenotvorbou a přerušenu antiagregační terapií

Hlenotvorba (n=16)	P value
Pankreatická píštěl	0.5017
SSI	1.000
Trombóza	0.3831
Reoperace	0.6131
Exitus letalis (hospitalizační mortalita)	0.4922
Přerušeni antiagregační terapie (n=8)	
Pankreatická píštěl	0.656
SSI	0.04762
Trombóza	1.000
Exitus letalis (hospitalizační mortalita)	1.000

Zdroj: vlastní zpracování

5 DISKUSE

5.1 Pooperační komplikace a dlouhodobé přežívání pacientů s adenokarcinomem pankreatu (cíl 1).

Perioperační poruchy hemostázy jsou frekventní perioperační komplikací. Může se jednat o různé formy krvácení nebo arteriální a venózní trombózu. Mimořádnou literární pozornost dlouhodobě vyvolává výskyt VTE a její komplikace. Velká klinická prospektivní studie (Milion Women Study) probíhající v UK v letech 1996-2001 zahrnuje téměř milion žen středního věku s hospitalizací a operací. Dle výsledků této studie je nejrizikovější období pro projevy venózní TEN 1-12. pooperační týden, poté se již vyskytuje zcela sporadicky. Nejrizikovější operace pro vznik venózní TEN jsou náhrady nosných kloubů (200x vyšší riziko) a operace zažívacího traktu a gynekologické operace pro malignitu. Nejvyšší riziko bylo 3. pooperační týden [92]. onkologická diagnóza zvyšuje riziko VTE 4-7x [58]. Existují dvě klinické formy VTE – hluboká žilní trombóza (DVT) a plicní embolie (PE). Velmi často během aktivní onkologické diagnózy (zejména při onkologické léčbě) dochází k recidivě VTE. U mladších pacientů ve formě DVT u starších PE [14, 63]. Karcinomem asociovaná trombóza je i druhou nejčastější příčinou úmrtí pacientů s malignitou (Trousseau's syndrome) [43]. U těchto pacientů lze nasadit profylakticky LMWH nebo v současné době běžně dostupné přímé inhibitory faktoru Xa (Eliquis, Xalerto) a trombinu (Pradaxa) [89]. Warfarin vzhledem ke své úzké terapeutické šíři a nutnosti časté monitorace účinnosti není vhodný. V pankreatochirurgii se v rámci výskytu venózní trombózy ještě objevuje specifická entita – viscerální trombóza, resp. trombóza portomesenterické žíly. Tato komplikace může souviset s lokální pokročilostí nádoru nebo v případech, kdy je součástí onkochirurgického výkonu i vaskulární resekce (při invazi nádoru do cév). Trombóza štěpu se vyskytuje v 7 až 11,6 % a spojena s vysokou morbiditou a mortalitou (až 40 %) [33, 85]. V našem souboru jsou obecně trombotické žilní komplikace oproti literárním údajům častější (10 % versus 3,4 %). Příčinou může být právě poměrně vysoký podíl resekčních výkonů a současných vaskulárních resekcí (11,6 %) v našem souboru. V současné době v dostupných zdrojích (PubMed, MEDLINE aj.) není žádný článek týkající se výskytu všech arteriální trombotických komplikací v pankreatochirurgii. Jen minimum článků zhodnocuje, výskyt arteriální trombotické komplikace u transplantací pankreatu. Trombózy arteriálních štěpů v onkochirurgii a u vaskulárních resekcí jsou vzácné [85]. Arteriální trombóza postihující koronární řečiště je extrémně riziková zejména u pacientů se zavedenými steny (hlavně

lékové stenty – DES). Arteriální trombóza může způsobovat závažné kardiovaskulární příhody (MACE) s vysokou morbiditou a mortalitou.

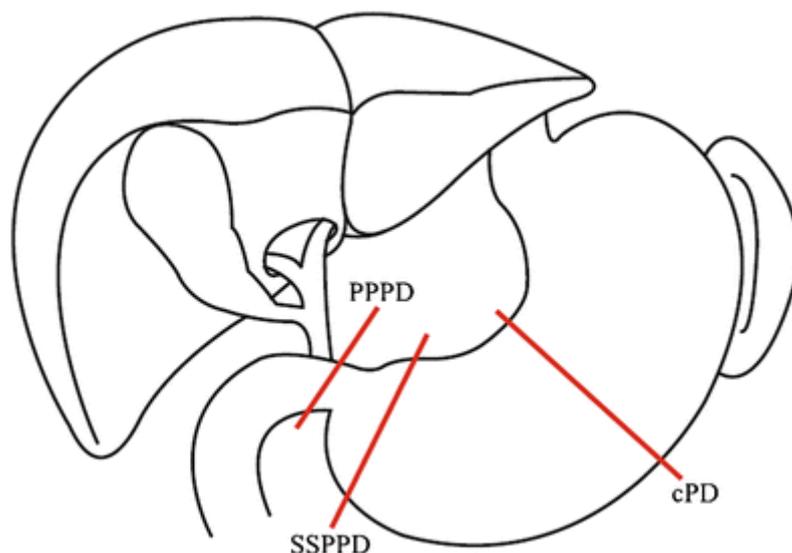
Peroperační krvácení zhoršuje přehlednost operačního pole a může zhoršovat radikalitu operačního výkonu. Krvácení zvyšuje riziko vzniku dalších pooperačních komplikací. Potřeba krevních transfúzí může dle některých autorů zhoršit onkologickou prognózu pacienta [50]. V současnosti ale neexistují randomizované studie, které by potvrdily souvislost podávání krevních transfúzí se zhoršením prognózy a vyššího rizika rekurence [101]. Chirurgický zdroj krvácení – krvácení z cévy, vzniká nejčastěji jako technická chyba při neanatomické preparaci. Příčinou krvácení může být i pokročilost nádoru, prorůstání do okolí, kdy dochází k vynucené preparaci mimo anatomické vrstvy. Další příčinou chirurgického krvácení může být i anatomické anomálie cévního řečiště. Při poranění větší cévy – zejména oblasti portomesenterického svazku nebo splenické žíly se jedná o masivní žilní krvácení spojené s rychlou krevní ztrátou a musí být ošetřeno rychle a efektivně. Jediným řešením této situace může být i vynucená totální pankreatektomie. Difúzní krvácení (např. oblast lymfadenektomie) není náhlé, ale bývá protrahované a nenápadné. Vzhledem k délce operačního výkonu ale může být drobné krvácení stejně nebezpečné. Prevencí dalších komplikací je důsledný peroperační monitoring krevních ztrát. Následkem krvácení a doplňováním oběhu krystaloidními roztoky dochází k hemodiluci a diluční koagulopatii. Koagulopatie může být dale zhoršena hypotermií – redistribucí tepla (rozsáhlá laparotomie, farmakologická vasodilatace, centrální působení farmak, chladné infúzní roztoky). Kombinací hypotermie a velké krevní ztráty dochází k acidóze tedy k situaci podobné jako u závažných traumat. Prevencí hypotermie může být pre-warming, tepelné podložky a gelové příkrývky. Další součástí prevence peroperační hypotermie je peroperační monitoring tělesné teploty [90]. Někteří autoři nedoporučují používání drénů v pankreatochirurgii. Vzácně se může pooperační krvácení projevit krvácením do GIT. V těchto případech může být zdrojem i stresový vřed gastroduodena. Zdrojem časného krvácení je uvolněná ligatura, koagulum, technické selhání disekčního a koagulačního přístroje. V pozdějším období bývá vzácnější. Diagnostická metoda ke stanovení diagnózy je nejčastěji MDCT, v případě krvácení do GIT endoskopie, která může být i terapeutickou možností. Léčebnou modalitou je dale endovaskulární intervence [93]. Operační revise je indikovaná u časného krvácení nebo při oběhové nestabilitě. V pankreatochirurgii může být primární příčinou krvácení i pankreatická píštěl nebo nitrobřišní zánětlivá komplikace. Působením pankreatické šťávy může dojít k erozi okolní cévy a ke vzniku pseudoaneurysmatu a rupturou. Pozdní krvácení je častější (65%) než časně (35%). Časně krvácení vyžaduje operační revizi pozdní

endovaskulární řešení [55]. Pro správný management této komplikace je nutné odlišit krvácení z chirurgického zdroje od koagulopatického krvácení. Při koagulopatii postupovat dle vyšetření stavu koagulace, hladiny fibrinogenu a využívat optimální transfúzní protokol, případně koncentráty koagulačních faktorů. Stejně jako v traumatologii je v případě krvácení u velkých onkochirurgických výkonů vhodné podání kyseliny tranexamové [27]. V našem souboru není ve srovnání s literárními údaji patrný vyšší počet krvácivých příhod. Oproti běžné populaci v našem souboru užívalo chronickou antitrombotickou terapii 25,8 %, což je přibližně 2,5násobek oproti běžné populaci. Tento fakt je dán zřejmě vyšším průměrným věkem 65.6 let souboru a tím četnější premorbiditu.

Pankreatická píštěl (PP) byla na základě ISGPF (International Study Group of Pancreatic Fistula) v roce 2016 nově klasifikována. Spolehlivost této klasifikace ověřila řada publikací [38, 48, 62, 75]. Na základě klinického průběhu a léčby se PP dělí do tří kategorií (A,B,C). Pooperační PP typu A je pouze laboratorní hodnota zvýšené pankreatické šťávy z břišního drénu. Pacient nemá žádné klinické potíže. Tento typ (tzv. CR-POPF) se spontánně normalizuje obvykle po obnovení střevní peristaltiky. Klinicky významnou je pouze PP typu B a C. Obě tyto píštěle vyžadují léčbu a celkově zhoršují i mortalitu pacientů. PP typu B již vyžaduje změnu léčebné strategie, např. ponechání drénu více než >3 týdny, wirsungotomii a stentáž, CT navigovanou drenáž. Nejzávažnější stupeň C je charakterizován nutností reoperace, MODS, nebo úmrtí v důsledku píštěle [6]. V našem souboru se klinicky významná PP vyskytla v osmi případech (tj. 8,5 %). Zásadní pro vznik píštěle je charakter parenchymu pankreatu. Normální, měkká žláza je zatížena nejvyšším rizikem vzniku píštěle. Existuje řada možností, jak toto riziko snížit. Jedná se o operační techniky pankreatické anastomózy, ošetření resekční plochy nebo farmakologické postupy. U proximálních pankreatektomií (Traverso – Longmire nebo Whipple) ovlivňuje riziko PP kromě charakteru žlázy širě d. pancreaticus a technika provedení pankreato-jejunoanastomózy (PJA). Některá pracoviště preferují anastomózu pankreatu na žaludek (PGA), ale prakticky žádná meta-analýza neprokázala superioritu PGA nebo PJA [40]. V našem souboru se osvědčuje „duct to mucosa“ technika, resp. pankreatico-jejunoanastomoza. Pokud je pankreatický vývod <3 mm lze využít zavedení vnitřního drénu – stentu, který je zaveden přes PJA. V pooperační péči lze podávat analogy somatostatinu (Pasireotid, Somatostatin). Efekt na prevenci vzniku PP je ale sporný, podání analogů snižuje pooperační morbiditu a počet rehospitalizací [16, 56]. Riziko vzniku pankreatických píštělí u levostranných a centrálních resekcí pankreatu lze předoperačně snížit provedením ERCP a stentáží d. pancreaticus. Tento výkon je však sám o sobě rizikový z důvodu rizika vzniku iatrogenní pankreatitidy.

Tato komplikace může posunout operační výkon o několik týdnů, což je vzhledem k agresivitě adenokarcinomů pankreatu velkým rizikem progresu nádoru. Proto se tento postup rutinně neprovádí. Přerušování pankreatu lze provádět ostřem se selektivním opichem pankreatického vývodu a uzávěrem resekční linie technikou „fish mouth“, nebo se na resekční plochu používají biokompatibilní lepidla. U laparoskopických výkonů se resekce pankreatu provádí pomocí endo GIA stapleru [68]. Žádná z technik ale tuto komplikaci neeliminuje, ani není zásadně efektivnější oproti ostatním [49]. Rizikem klinicky významné pankreatické píštěle CR-POPF je kouření a otevřený operační výkon. Naopak DM v předchorobí je protektivní faktor. Tato okolnost souvisí s typem pankreatického parenchymu [41].

Opožděná evakuace žaludku (DGE) je podobně jako pankreatická píštěl klasifikována do třech kategorií dle závažnosti (A,B,C). Tato klasifikace byla definována pracovní skupinou chirurgie pankreatu (ISGPS – International Study Group of Pancreatic Surgery) v roce 2007. K obnovení evakuační schopnosti žaludku po pankreatektomii dochází dle této klasifikace obvykle mezi 4-7. pooperačním dnem (typ A). Typ A můžeme do jisté míry definovat jako fyziologický stav. Pokud však porucha evakuace žaludku trvá více než týden a méně než 2 týdny jedná se typ B, pokud více než 2 týdny tak se jedná o typ C. Častou další komplikací provázející DGE je pooperační PP a biliární leak z HJA [60]. Příčina DGE není stále plně objasněna. Součástí klasické Whippleovy operace (cPD) je resekce antra a části těla žaludku. Právě rozsah resekce žaludku je spojován s možnou příčinou vzniku této komplikace, která se vyskytovala až ve 20-40 % [67]. Proto byla v 70. letech 20. století vyvinuta technika šetřící pylorus dle Traverso-Longmire (PPPD) [95]. Tato technika zachovala onkologický rozsah výkonu a hlavním cílem byla redukce výskytu DGE. Na konci 20. století Japonští autoři popsali techniku zachovávající prakticky celý žaludek – SSPD. Při této resekci je součástí resektátu pouze malá část antra žaludku (obr.4). Hlavním argumentem je zachování cévního zásobení a inervace ponechané oblasti. Nad anastomózou navíc není zúžené místo způsobené pylorem, tak jak je tomu u PPPD [32]. Ne všechny studie ale mají tak jednoznačné výsledky [2]. Mezi preventivní opatření patří nejen technika anastomózy, ale i umístění gastro-jejunoanastomózy resp. duodeno-jejunoanastomózy. Anastomóza může být uložena antekolicky nebo retrokolicky. Superiorní ke snížení rizika DGE je provedení této anastomózy antekolicky [35, 76].



Obr. 4: Schéma rozsahu resekce žaludku při pankreatoduodenektomii

Zdroj: Hanna a Gadde, 2015

Velmi nízký výskyt DGE v našem souboru (8,1%) je zřejmě dán častější PPPD s antekolickou modifikací. Ze 120 výkonů byla v 86 případech provedena antekolická duodeno-jejunoanastomóza (PPPD 60x a TP 26x), klasická Whippleova operace byla provedena 12x opět s antekolickou anastomózou bez entero-entero anastomózy. V ostatních 22 případech se jednalo o distální resekci bez rekonstrukce GIT (tab.9). Zajímavé výsledky byli zjištěny až v rámci cíle 2, které jsou uvedeny v další kapitole (srovnání hlenotvorby a přerušení chronické AA terapie).

Hospitalizační mortalita pacientů operovaných pro malignity pankreatu se ve velkých centrech pohybuje v rozmezí 3,7-5,9 % [66, 99]. Výsledek našeho souboru 6,6 % je nad horní hranici těchto výsledků. Příčinou může být velký podíl vaskulárních resekcí v tomto souboru (11,6 %). Vaskulární výkony souhrnně jako součást pankreatoduodenektomie zvyšují morbiditu i mortalitu. V našem souboru se v sedmi případech se jednalo o resekci venózní a u dalších sedmi výkonů o resekci arteriální (AMS, truncus coelicus) samostatně nebo v kombinaci arteriální a venózní. Arteriální resekce jsou stále kontraverzní, zejména proto, že jsou spojeny s vyšším rizikem morbiditu, mortality a dlouhodobého přežívání, tento fakt ověřilo několik meta-analýz [59,70]. Venózní resekce jsou naopak z dnešního pohledu bezpečné a přijatelné. Morbiditu a mortalitu zásadně nezvyšují [104]. Právě vysoký podíl arteriálních resekcí může být vysvětlením vyšší hospitalizační mortality.

Pěti-leté přežívání po radikální operaci adenokarcinomu pankreatu bylo na začátku toho tisíciletí kolem 5-6,5 % a pro stejný karcinom v oblasti Vaterovy ampuly 23 - 32,8 % [46, 79]. V současné době díky systémové adjuvantní CHT pomocí gemcitabinu nebo

FOLFIRINOX a následně pro hraniční nádory v neoadjuvantním režimu společně s radioterapií (pouze pro adenokarcinomy pankreatu) se dlouhodobé přežívání zlepšuje [69, 94]. Zásadním faktorem přežívání je ale stále stádium malignity. Kompletní přehled sledovaných komplikací v porovnání s literaturou je uveden v tabulce 16.

Tab. 116: Přehled sledovaných komplikací a srovnání s literaturou

	Počet případů	%	literatura	autoři
Trombotické komplikace arteriální/venózní) n=120	12 (7/5)	10 (5,5/4,1)	Venózní 3,4 % Arteriální 4,7 %?	De Martino 2012 [17]
Hemoragické komplikace (PPH) n=120	9	7,5	5,7-21	Yekebas 2007 [102] Correa-Gallego 2012 [15] Asari2016 [5]
Klinická pankreatická píštěl (CR – POPF 2016) n=94	8	8,5	13,6-25,9	Ke 2018 [48] Bassi 2017 [6] Hackert 2016 [30]
Opožděná evakuace žaludku (DGE), n=98	8	8,1	16,6-24	Robinson 2015[80] Snyder 2020 [88]
Hospitalizační mortalita n=120	8	6,6	3,7 -5,9	Beugniez 2022 [9] McPhee 2007 [66] Swanson 2014 [91]

Zdroj: vlastní zpracování

5.2 Pooperační komplikace a přežívání pacientů s nádorovou hlenotvorbou a přerušenu antiagregační terapií (cíl 2)

Kombinace hlenotvorby a vysazení chronické antiagregační terapie byla zvolena jako nejrizikovější faktor vzniku trombózy a je zároveň hlavním hypotézou práce. Každý rizikový faktor byl porovnán zvlášť a na konec společně oba faktory dohromady vůči skupině bez hlenotvorby a bez přerušení AA terapie. Všechny sledované parametry trombózy, krvácení a pankreatické píštěle nebyly statisticky významné. Statisticky významná byla pouze trombóza jako rizikový faktor úmrtí.

Užívání chronické AA terapie (kyselina acetylsalicylová) zlepšuje prokazatelně dlouhodobé přežívání u pacientů s kolorektální malignitou [7, 64, 81]. Kyselina acetylsalicylová ireverzibilně inhibuje enzym cyklooxygenázu, který je zodpovědný za syntézu prostaglandinů a tromboxanů. Přesný protinádorový mechanismus účinku ale není jasný, může se jednat o supresi VEGF, indukci apoptózy uvolněním cytochromu C

z mitochondrií nebo antiproliferativní vliv na nádorovou buňku prostřednictvím L-ornitinu (tokem přes ornitindekarboxylázu) [18, 21, 105]. Vliv chronické antiagregační terapie na zlepšení dlouhodobého přežívání pacientů s adenokarcinomem pankreatu se na rozdíl od pacientů s kolorektálním karcinomem v této práci nepotvrdil (Graf 4). Prospektivní studie Prague – 14 zabývající se problematikou přerušení antitrombotické terapie u nekradiálních operací byla jedním z hlavních impulzů pro zvolení tématu této disertační práce. V této observační prospektivní studii byly sledovány pooperační trombotické nebo hemoragické komplikace pacientů operovaných na chirurgické, ortopedické, urologické a neurochirurgické klinice. Jednalo se o elektivní i akutní výkony, celkem bylo zařazeno 1200 pacientů užívajících antitrombotickou terapii z důvodu kardiovaskulárního onemocnění. Hospitalizační mortalita byla 3,9 % a kardiovaskulární příhoda se vyskytla u 7,6 %, krvácení 13,3 %. Kardiovaskulární příhody jsou poměrně vzácné, ale pokud se vyskytnou mají vysokou mortalitu. Krvácivé komplikace jsou častější ale mortalita je nižší (mortalita 37,4 % versus 1,2%) [99]. Zásadním limitem Prague 14 byla ale heterogenost kohorty a většina statistických výsledků nebyla validní.

Hlenotvorba je nejčastější u malignit kolon, apendixu, prsu a plic. Hlenotvorné nádory jsou obecně vnímány jako nádory s horší prognózou, vyskytují se v časnějším věku, rychle progredují, postihují uzliny a metastázuji [8]. V tomto souboru se ale zhoršené přežívání nepotvrdilo. Několik publikací zhoršeného přežívání adenokarcinomů s hlenotvorbou žaludku, jícnu a plic též nepotvrdila. Pouze v kombinaci s KRAS mutací se jedná o horší prognostický faktor [77, 98, 103].

Výskyt DGE zejména u hlenotvorných nádorů je zajímavý výsledek, ale interpretace je nejasná. Etiologie DGE není zcela objasněna a žádná teorie není kauzální pro všechny případy. Hlenotvorba jako příčina DGE není v dostupných databázích dosud prezentována. V našem souboru se vyskytla celkem 8x a v šesti případech se jednalo o hlenotvorné nádory. Vysazení AA terapie se jako rizikový faktor pro vznik DGE neprokázal. Hlen je tvořen zejména mucinem (MUC1) který má protektivní účinek svojí vazbou na bakterie, viry, změny pH. Mucin MUC 4 je typický pro hlenotvorné karcinomy a má antiadhezivní funkci, která způsobuje chemorezistenci [52]. Příčina vzniku DGE může být spojena s obtížnou lymfadenektomií v oblasti společné jaterní tepny a s tím možným vzniklým poškozením Latarjetova nervu. Další teorie vysvětlují možnou souvislost vzniku DGE s porušením cévního zásobení antra žaludku. Pokud by platily tyto teorie, pak by musela být četnost této komplikace vyšší u Traverso-Longmire (PPPD) operace než u klasické Whippleho (CPD). Výsledky souborů HV center ale prezentují opak. Přesto za předpokladu platnosti uvedených teorií může být možným

vysvětlením výsledků této práce lokální pokročilost a časná lymfatická propagace hlenotvorných nádorů, která je spojena s obtížnějším operačním výkonem. Nicméně teorií vzniku DGE je celá řada. Příčinou může být snížení sekrece motilinu, antekolicka duodeno/gastro-jejunoanastomózy, která vykazuje nižší riziko DGE než retrokolická. Na vzniku DGE se může podílet nekróza acinárních buněk a lobulární fibróza jako následek předoperačně probíhající chronické pankreatitidy.

5.3 Pooperační komplikace benigních lézí a prediktivních lézí s hlenotvorbou a přerušenu antiagregační terapií (cíl 3)

Prediktivní léze typu MCN a IPMN vykazují jednoznačně hlenotvorbu jako adenokarcinomy [47]. Skupina hlenotvorných a nehlenotvorných lézí byla zhodnocena současně s přerušenu antitrombotickou terapií. Sledované parametry a výskyt komplikací nebylo statisticky významné. Pokud by se potvrdila hlavní hypotéza bylo by zajímavé sledovat, zda výsledky kopírují výsledky malignit. Jednalo se čistě o teoretickou hypotézu, která nemá žádný literární podklad.

ZÁVĚR

Limitem této práce je fakt, že se jedná o selektovanou skupinu operovaných pacientů s onemocněním pankreatu. Na druhou stranu sledované parametry a hypotéza jsou v přímé souvislosti právě s operačním výkonem. Hlenotvorbu nádoru lze stanovit i z FNAB (barvení na hlen, PAS, alcianová modř), ale nejedná se o rutinní vyšetření při biopsii. Dalším limitem této práce je nízká četnost sledovaných komplikací a velikost souboru. I přes jasné procentuálně vyšší zastoupení komplikací v daných skupinách se nedaří statisticky tento fakt prokázat pro hodnoty blízké nahodilosti. Přes tyto nepříznivé okolnosti tato práce má závěry, které potenciálně mohou pozitivně ovlivnit zavedenou praxi, tak aby došlo ke snížení morbidit a mortalit těchto nejsložitějších operačních výkonů.

Cíl 1

Trombotické komplikace byly v našem souboru 2x vyšší, než se uvádí v literatuře. Pravděpodobnou příčinou je vysoký podíl vaskulárních resekcí (11,6 %), které zvyšují morbiditu těchto výkonů. Oproti dalším autorům jsme měli méně krvácivých komplikací (7,5 %) a méně DGE (8,1 %). U klinicky významných PP (CR – POPF) byl v našem souboru nižší výskyt. Pokud jsme ale započítali i klinicky nevýznamné PP pak byl výskyt 42,5% (40 pacientů z 94 hodnocených). Nejzajímavější a nejočekávanější výsledek obecného hodnocení bylo 5leté přežívání, které je v našem souboru 16,8 % (95% CI: 9,6 – 29,2%). Obvyklé 5 leté přežívání pro radikálně operované pacienty s adenokarcinomem pankreatu se pohybuje do 10%. Toto číslo je ovlivněno zastoupením karcinomů Vaterovy papily, kteří tvořily přibližně 25% radikálně operovaných s adenokarcinomem. U adenokarcinomu Vaterovy papily se 5leté přežívání pohybuje kolem 35%.

Cíl 2

Operace pankreatu pro malignitu jsou vysoce rizikové výkony pro vznik trombózy i pro riziko krvácení. Hypotéza, že kombinace hlenotvorné malignity a přerušení chronické AA léčby je větším rizikem trombózy se statisticky nepotvrdila. Statisticky se pouze potvrdil fakt, že trombóza u těchto pacientů má vyšší mortalitu (Fisher's Exact Test $p=0.005838$). Z osmi hospitalizačních úmrtí byla příčina úmrtí trombóza u čtyř pacientů (50%). U šesti úmrtí byl společným jmenovatelem hlenotvorba nádoru a předoperační vysazení antiagregační terapie. Tato skutečnost se pravděpodobně projevuje i v horším přežívání těchto pacientů. V Kaplan-Meierově analýze ($p=0.15$) jsou Log-rank testy sice

statisticky nevýznamné, ale trend zhoršeného přežívání je patrný (Graf 2). Pacienti s přerušenu antikoagulační terapií s bridgingem LMWH vykazovali statisticky významnější riziko vzniku trombózy (Fisher's Exact Test $p=0.0002172$). Naopak nevykazovali žádné zvýšené riziko krvácení. Trombóza má v našem souboru velmi vysokou morbiditu a mortalitu.

V našem souboru se nepotvrdil předpoklad, že hlenotvorné nádory pankreatu mají horší přežívání, horší přežívání je naznačeno pouze v kombinaci s vysazením AA terapie. Statisticky významnými výsledky jsou výskyt DGE u hlenotvorných nádorů. Souvislost hlenotvorby nádorů a výskytu DGE syndromu není na základě současných poznatků jasná.

Cíl 3

Při provnání obou skupin hlenotvorných a nehlenotvorných lézí (prediktivních a benigních) nebyly rozdíly komplikací mezi skupinami statisticky významné. Kombinace hlenotvorby a přerušeni chronické AA se jako rizikový faktor trombózy nepotvrdil. Nepotvrdil se ani statisticky významný rozdíl v ostatních sledovaných komplikacích.

Navržená doporučení pro praxi

U pacientů s vyšším a vysokým rizikem trombózy před plánovanou operací pankreatu pro malignitu nahradit přerušenu antiagregační terapii alepsou bridgingem pomocí LMWH. Nepřerušit antiagregační terapii v pankreatochirurgii by vzhledem k vysokému riziku krvácení nebylo akceptovatelné.

U pacientů, kteří užívají chronickou antikoagulační terapii, která je nahrazena LMWH v profylaktické dávce tuto dávku zvýšit na terapeutickou, tedy po dobu vysazení antikoagulační terapie podávat LMWH 2x s vynecháním až dávky ráno před operací. Případně u těchto pacientů zvýšit pooperační dávku. Tato skutečnost je ale potřeba ještě ověřit na větším souboru. Pacienti s přerušenu antikoagulační terapií s bridgingem LMWH vykazovali statisticky významnější riziko trombózy vzniku trombózy. Trombóza má v našem souboru velmi vysokou morbiditu a mortalitu.

SOUHRN

Úvod: Hemostáza je součástí homeostázy, její efektivita je založena na funkčnosti systémů zástavy krvácení (primární hemostáza, primární a přídatné děje aktivace) a fibrinolýzy. Tyto děje se vzájemně potencují i antagonizují. Pokud vlivem zevního podnětu dojde k narušení funkce a integrity endotelu je tato rovnováha narušena a dochází k trombóze nebo krvácení. Autoregulační mechanismy jsou primárně schopny tyto patofyziologické stavy do určité míry normalizovat. Pokud ale dojde k vyčerpání zásoby trombocytů nebo koagulačních faktorů dochází k riziku vykrváčení. Při nadměrné aktivaci koagulační kaskády s např. s trombocytózou může dojít ke generalizované arteriální nebo venózní trombóze.

Cíle: Hlavním cílem této práce je potvrdit nebo vyvrátit hypotézu, že kombinace hlenotvorné malignity pankreatu s vysazením chronické antiagregační terapie je nejvyšším rizikem vzniku trombózy. Kromě hlavního cíle byly sledovány další cíle jako je vliv chronické antiagregační terapie na dlouhodobé přežívání pacientů s adenokarcinomem pankreatu a vliv na výskyt pooperačních komplikací typických pro pankreatochirurgii.

Metody: Jedná se o retrospektivní analýzu prospektivního registru operovaných pacientů pro onemocnění pankreatu ve FNKV za období 2015-2019. Původní soubor byl tvořen 343 pacientů s operačním výkonem na pankreatu. Na základě kritérií byl vybrán soubor pacientů s radikální operací pro adenokarcinom pankreatu a Vaterovy papily (n=132 pacientů). Dalších 12 pacientů bylo vyřazeno z důvodu jiné než antiagregační chronické medikace. Výsledný soubor 120 pacientů byl statisticky zpracován pomocí Kaplan-Meier analýzy a Fisher's exact testováním.

Výsledky: Nejzávažnějším zjištěním byl fakt, že nejčastější příčinou hospitalizačního úmrtí (osm pacientů, tj.6% hospitalizační mortalita) byly trombotické komplikace (čtyři pacienti). Ze všech osmi úmrtí mělo šest pacientů malignitu s hlenotvorbou a současně s přerušenu antiagregační terapií. Tyto výsledky byli statisticky významné. Vedlejším zjištěním byl statistický významný vyšší výskyt DGE u hlenotvorných nádorů. Ostatní sledované parametry obou skupin nebyly statisticky významné. V grafu přežívání je patrný trend horšího výsledku hlenotvorných nádorů v kombinaci s přerušenu chronické antiagregační terapie, ale Log-rank testy tento trend nepotvrdily.

SUMMARY

Introduction: Hemostasis is a part of homeostasis. Its effectiveness is based on the functionality of systems that stop bleeding (primary hemostasis, primary and secondary processes of activation) and fibrinolysis. These processes potentiate and antagonize each other. If external endothelial function and integrity are compromised due to external stimuli, this balance is disturbed and thrombosis or bleeding occurs. Autoregulatory mechanisms are primarily able to normalize these pathophysiological conditions to some extent. However, if the supply of platelets or coagulation factors is depleted, there is a risk of bleeding. Excessive activation of the coagulation cascade with, for example, thrombocytosis can lead to generalized arterial or venous thrombosis.

Goal: The main goal of this work is to confirm or refute the hypothesis that the combination of pancreatic mucosal malignancies with discontinuation of chronic antiplatelet therapy is associated with a high risk of thrombosis. Secondary goals were to investigate the effect of long-term antiplatelet therapy on long-term survival and incidence of postoperative complications after pancreatic resections performed for pancreatic malignancies.

Methods: This is a retrospective analysis of a prospective registry of patients undergoing surgery for pancreatic diseases in the university hospital Kralovske Vinohrady between the years 2015 and 2019. The original group consisted of 343 patients who underwent pancreatic surgery. Based on the defined criteria, a group of patients who underwent pancreatic resections for pancreatic adenocarcinoma and adenocarcinoma of Vater's papilla was selected (n = 132 patients). Another 12 patients were excluded due to non-anti-aggregation chronic medication. The resulting cohort of 120 patients was statistically processed using Kaplan-Meier analysis and Fisher's exact testing.

Results: The most serious finding was the fact that the most common cause of death during hospitalisation (eight patients, 6% in-hospital mortality) was thrombotic complications (four patients). Of all eight deaths, six patients had mucous malignancy and discontinued antiplatelet therapy. These results were statistically significant. A secondary finding was a statistically significant higher incidence of delayed gastric emptying in mucous producing tumours. The other monitored parameters in both groups were not statistically significant. The survival graph shows a trend of worse mucous-induced tumour outcome in combination with discontinuation of chronic antiplatelet therapy, but Log-rank tests did not confirm this trend.

POUŽITÁ LITERATURA

- (1) Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, et al (2010) ACCF/ACG/AHA. ACCF/ACG/AHA 2010 expert consensus document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*.56: 2051–2066. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.09.010>.
- (2) Akizuki E, Kimura Y, Nobuoka T, et al (2008) Prospective nonrandomized comparison between pylorus-preserving and subtotal stomach-preserving pancreaticoduodenectomy from the perspectives of DGE occurrence and postoperative digestive functions. *J Gastrointest Surg*. 12(7):1185-92. <https://doi.org/10.1007/s11605-008-0513-z>.
- (3) Alsubaie NS, Al Rammah SM, Alshouimi RA, et al (2021) The use of direct oral anticoagulants for thromboprophylaxis or treatment of cancer-associated venous thromboembolism: a meta-analysis and review of the guidelines. *Thrombosis Journal*. 19: 76. <https://doi.org/10.1186/s12959-021-00326-2>.
- (4) Aronson D, Brenner B. Arterial thrombosis and cancer (2018). *Thromb Res*. 164(1): S23-S28. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.01.003>.
- (5) Asari S, Matsumoto I, Toyama H, et al (2016) Recommendation of treatment strategy for postpancreatectomy hemorrhage: Lessons from a single-center experience in 35 patients. *Pancreatology*.16(3):454-63. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2016.02.003>.
- (6) Bassi C, Marchegiani G, Dervenis C, et al (2017) The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After. *Surgery*. 161(3): 584-591. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2016.11.014>.
- (7) Bastiaannet E, Sampieri K, Dekkers OM, et al (2012) Use of aspirin postdiagnosis improves survival for colon cancer patients. *Br J Cancer*. 106:1564–70. <https://doi.org/10.1038/bjc.2012.101>.

- (8) Benesch MGK, Mathieson A (2020). Epidemiology of Mucinous Adenocarcinomas. *Cancers (Basel)*. 12(11):3193. <https://doi.org/10.3390/cancers12113193>.
- (9) Beugniez C, Sauvanet A, Sulpice L, et al (2021) French-ACHBT Working Group. Root-cause Analysis of Mortality After Pancreatic Resection (CARE Study): A Multicenter Cohort Study. *Ann Surg*. 274(5):789-796. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000005118>.
- (10) Biondi-Zoccai G, Lotrionte M, Agostoni P, et al (2010) Adjusted indirect comparison meta-analysis of prasugrel versus ticagrelor for patients with acute coronary syndromes. *Int J Cardiol*. 150(3): 325-31. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2010.08.035>.
- (11) Braga M, Ljungqvist O, Soeters P, et al (2009) ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Surgery. *Clin Nutr*. 28: 378–86. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2009.04.002>.
- (12) Cannon CP, Harrington RA, James S, et al (2010) Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet*. 375(9711): 283–293. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)62191-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)62191-7).
- (13) CAPRIE Steering Committee (1996) A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*. 348(9038): 1329-39. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(96\)09457-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(96)09457-3).
- (14) Cohen AT, Katholing A, Rietbrock S, et al (2017) Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism in patients with active cancer. A population-based cohort study. *Thromb Haemost*. 117(1):57-65. <https://doi.org/10.1160/TH15-08-0686>.
- (15) Correa-Gallego C, Brennan MF, D'Angelica MI, et al (2012) Contemporary experience with postpancreatectomy hemorrhage: results of 1,122 patients resected between 2006 and 2011. *J Am Coll Surg*. 215(5):616-21. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2012.07.010>.
- (16) Dalton EC, Johns MS, Rhodes L, et al (2020) Meta-analysis on the Effect of Pasireotide for Prevention of Postoperative Pancreatic Fistula. *Am Surg*. 86(5):429-436. <https://doi.org/10.1177/0003134820918260>. PMID: 32684027.

- (17) De Martino RR, Goodney PP, Spangler, EL, et al (2012). Variation in thromboembolic complications among patients undergoing commonly performed cancer operations. *J Vasc Surg.* 55(4):1035-1040.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2011.10.129>.
- (18) Ding JH, Yuan LY, Huang RB, et al (2014) Aspirin inhibits proliferation and induces apoptosis of multiple myeloma cells through regulation of Bcl-2 and Bax and suppression of VEGF. *Eur J Haematol.* 93:329–39. <https://doi.org/10.1111/ejh.12352>.
- (19) Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, et al (2012) Perioperative Management of Antithrombotic Therapy Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 141(2): 326–350. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2298>.
- (20) Duffett L, Carrier M. (2017) Inferior vena cava filters. *J Thromb Haemost.* 15(1):3-12. <https://doi.org/10.1111/jth.13564>.
- (21) Eklou-Kalonji E, Andriamihaja M, Reinaud P, et al (2003) Prostaglandin-independent effects of aspirin on cell cycle and putrescine synthesis in human colon carcinoma cells. *Can J Physiol Pharmacol.* 81:443–50. <https://doi.org/10.1139/y03-058>.
- (22) Farge D, Frere C, Connors JM, et al (2019) International Initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC) advisory panel. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Lancet Oncol.* 20(10): e566-e581. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30336-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30336-5).
- (23) Fearon KC, Ljungqvist O, Von Meyenfeldt M, et al (2005) Enhanced recovery after surgery: a consensus review of clinical care for patients undergoing colonic resection. *Clin Nutr.* 24: 466–77. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2005.02.002>.
- (24) Fernández-del Castillo C, Adsay NV (2010) Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Gastroenterology.* 139:708–713. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.07.025>.
- (25) Ferrari E, Benhamou M, Cerboni P, et al (2005) Coronary syndromes following aspirin withdrawal: a special risk for late stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol.* 45: 456–459. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.11.041>.

- (26) Gebremeskel S, LeVatte T, Liwski RS, et al (2015) The reversible P2Y12 inhibitor ticagrelor inhibits metastasis and improves survival in mouse models of cancer. *Int J Cancer*.136(1):234-40. <https://doi.org/10.1002/ijc.28947>.
- (27) Ghadimi K, Levy JH, Welsby IJ (2016) Perioperative management of the bleeding patient. *Br j Anaesth* 117(3): iii18-iii30. <https://doi.org/10.1093/bja/aew358>.
- (28) Glance LG, Lustik SJ, Hannan EL, et al (2012) The Surgical Mortality Probability Model: derivation and validation of a simple risk prediction rule for noncardiac surgery. *Ann Surg* 255(4), 696-702. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31824b45af>.
- (29) Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA, et al (2003) A prospective blinded determination of the natural history of aspirin among stable patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 41, 961-965. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(02\)03014-0](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)03014-0).
- (30) Hackert T, Hinz U, Pausch T, et al (2016) Postoperative pancreatic fistula: We need to redefine grades B and C. *Surgery* 159(3):872-7. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2015.09.014>.
- (31) Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al (2011) ESC Committee for Practice Guidelines. ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 32, 2999–3054. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr236>.
- (32) Hanna, M., Gadde, R., Tamariz, L. et al (2015) Delayed Gastric Emptying After Pancreaticoduodenectomy: Is Subtotal Stomach Preserving Better or Pylorus Preserving? *J Gastrointest Surg* 19, 1542–1552. <https://doi.org/10.1007/s11605-015-2816-1>.
- (33) Handrasegaram MD, Eslick GD, Lee W, et al (2014). Anticoagulation policy after venous resection with a pancreatectomy: a systematic review. *HPB (Oxford)* 16(8):691-8. <https://doi.org/10.1111/hpb.12205>.
- (34) Hruban RH, Takaori K, Klimstra DS, et al (2004) An illustrated consensus on the classification of pancreatic intraepithelial neoplasia and intraductal papillary mucinous neoplasms. *Am J Surg Pathol* 28: 977–987. <https://doi.org/10.1097/01.pas.0000126675.59108.80>.

- (35) Hüttner FJ, Klotz R, Ulrich A, et al (2022) Antecolic versus retrocolic reconstruction after partial pancreaticoduodenectomy. *Cochrane Database Syst Rev.* 1(1):CD011862. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011862.pub3>.
- (36) Chassot PG, Marcucci C, Delabays A, et al (2010) Perioperative antiplatelet therapy. *Am Fam Physician.* 82(12): 1484-1489. <https://www.aafp.org/dam/brand/aafp/pubs/afp/issues/2010/1215/p1484.pdf>
- (37) Chee YL, Crawford JC, Watson HG, et al (2008) Guidelines on the assessment of bleeding risk prior to surgery or invasive procedures. British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol.* 140(5): 496-504. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2007.06968.x>.
- (38) Chen BP, Bennett S, Bertens KA, et al (2018) Use and acceptance of the International Study Group for Pancreatic Fistula (ISGPF) definition and criteria in the surgical literature. *HPB (Oxford).* 20(1):69-75. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2017.08.022>.
- (39) Chen Y, Clark S, Wong T, et al (2007) Armed antibodies targeting the mucin repeats of the ovarian cancer antigen, MUC16, are highly efficacious in animal tumor models. *Cancer Res.* 67: 4924–4932, <https://doi.org/10.1158/0008-5472>.
- (40) Cheng Y, Briarava M, Lai M, et al (2017) Pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy reconstruction for the prevention of postoperative pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy. *Cochrane Database Syst Rev.* 9(9):CD012257. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012257.pub2>.
- (41) Chong E, Ratnayake B, Lee S, et al (2021) Systematic review and meta-analysis of risk factors of postoperative pancreatic fistula after distal pancreatectomy in the era of 2016 International Study Group pancreatic fistula definition. *HPB (Oxford).* 23(8):1139-1151. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2021.02.015>.
- (42) Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, et al (2005) Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA.* 293:2126–2130. <https://doi.org/10.1001/jama.293.17.2126>.
- (43) Ikushima S, Ono R, Fukuda K, et al (2016) Trousseau’s syndrome: cancer-associated thrombosis. *J Clin Oncol.* 46(3): 204–208. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyv165>.

- (44) Jonckheere N, Skrypek N, Van Seuning I. (2010) Mucins and Pancreatic Cancer. *Cancers*. 2: 1794-1812. <https://doi.org/10.3390/cancers2041794>.
- (45) Kaluza GL, Joseph J, Lee JR, et al (2000) Catastrophic outcomes of noncardiac surgery soon after coronary stenting. *J Am Coll Cardiol*. 35: 1288–1294. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(00\)00521-0](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(00)00521-0).
- (46) Kamarajah SK, Gujjuri R, Bundred JR, et al (2021) Long-term survival after minimally invasive resection versus open pancreaticoduodenectomy for periampullary cancers: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *HPB (Oxford)*. 23(2):197-205. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2020.09.023>.
- (47) Katabi N, Klimstra DS (2008) Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: clinical and pathological features and diagnostic approach. *J Clin Pathol*. 61(12): <https://doi.org/1303-13>. 10.1136/jcp.2007.049361.
- (48) Ke Z, Cui J, Hu N, et al (2018) Risk factors for postoperative pancreatic fistula: Analysis of 170 consecutive cases of pancreaticoduodenectomy based on the updated ISGPS classification and grading system. *Medicine (Baltimore)*. 97(35): e12151. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012151>.
- (49) Knaebel HP, Diener MK, Wente MN, et al (2005) Systematic review and meta-analysis of technique for closure of the pancreatic remnant after distal pancreatectomy. *Br J Surg*. 92(5): 539-46. <https://doi.org/10.1002/bjs.5000>.
- (50) Kneuert PJ, Patel SH, Chu CK, et al (2011) Effects of perioperative red blood cell transfusion on disease recurrence and survival after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 18(5):1327-34. <https://doi.org/10.1245/s10434-010-1476-3>.
- (51) Korte W, Cattaneo M, Chassot PG, et al (2011) Peri-operative management of antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: joint position paper by members of the working group on Perioperative Haemostasis of the Society on Thrombosis and Haemostasis Research (GTH), the working group on Perioperative Coagulation of the Austrian Society for Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care (ÖGARI) and the Working Group Thrombosis of the European Society for Cardiology (ESC). *Thromb Haemost*. 105(5): 743-9. <https://doi.org/10.1160/TH10-04-0217>.
- (52) Kufe DW (2009) Mucins in cancer: function, prognosis and therapy. *Nat Rev Cancer*. 9(12): 874–885. <https://doi.org/10.1038/nrc2761>.

- (53) Lai PS, Matteau A, Iddriss A, et al (2013) An updated meta-analysis to understand the variable efficacy of drotrecogin alfa (activated) in severe sepsis and septic shock. *Minerva Anesthesiol.* 79(1): 33–43.
- (54) Lock JF, Ungeheuer L, Borst P, et al (2020) Makedly increaed risk of postoperative bleeding complications during perioperative bridging anticoagulation in general and visceral surgery. *Perioperative Medicine.* 9(1): 39.
<https://doi.org/10.1186/s13741-020-00170-4>.
- (55) Loveček M, Skalický P, Köcher M, et al (2016) Krvácení po pankreatektomii (PPH), prevalnce, diagnostika a řešení. *Rozhl Chir.* 95(9):350-357.
- (56) Ma LW, Dominguez-Rosado I, Gennarelli RL, et al (2017) The Cost of Postoperative Pancreatic Fistula Versus the Cost of Pasireotide: Results from a Prospective Randomized Trial. *Ann Surg.* 265(1): 11-16.
<https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001892>.
- (57) Maguchi H, Tanno S, Mizuno N, et al (2011) Natural history of branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: a multicenter study in Japan. *Pancreas.* 40: 364–370. <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e31820a5975>.
- (58) Mahajan A, Brunson A, White R, et al (2019). The Epidemiology of Cancer-Associated Venous Thromboembolism: An Update. *Semin Thromb Hemost.* 45(4):321-325. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1688494>.
- (59) Małczak P, Sierżęga M, Stefura T, et al (2020) Arterial resections in pancreatic cancer – Systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford).* 22(7):961-968.
<https://doi.org/10.1016/j.hpb.2020.04.005>.
- (60) Malleo G, Crippa S, Butturini G, et al (2010) Delayed gastric emptying after pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy: validation of International Study Group of Pancreatic Surgery classification and analysis of risk factors. *HPB (Oxford).* 12(9):610-8. <https://doi.org/10.1111/j.1477-2574.2010.00203.x>.
- (61) Mantz J, Samama CM, Tubach F, et al (2011) Impact of preoperative maintenance or interruption of aspirin on thrombotic and bleeding events after elective non-cardiac surgery: the multicentre, randomized, blinded, placebo-controlled, STRATAGEM trial. *Br J Anaesth.* 107(6): 899-910.
<https://doi.org/10.1093/bja/aer274>.

- (62) Marchegiani G, Andrianello S, Salvia R, et al (2019). Current Definition of and Controversial Issues Regarding Postoperative Pancreatic Fistulas. *Gut Liver* 13(2):149-153. <https://doi.org/10.5009/gnl18229>.
- (63) Martinez C, Cohen AT, Bamber L, Rietbrock S (2014) Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism: a population-based cohort study in patients without active cancer. *Thromb Haemost.* 112(2):255-63. <https://doi.org/10.1160/TH13-09-0793>.
- (64) McCowan C, Munro AJ, Donnan PT, et al (2013) Use of aspirin post-diagnosis in a cohort of patients with colorectal cancer and its association with all-cause and colorectal cancer specific mortality. *Eur J Cancer.* 49:1049–57. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.10.024>.
- (65) McGale P, Darby SC, Hall P, et al (2011) Incidence of heart disease in 35,000 women treated with radiotherapy for breast cancer in Denmark and Sweden. *Radiother Oncol.*100:167–75. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2011.06.016>.
- (66) McPhee JT, Hill JS, Whalen GF, et al (2007) Perioperative mortality for pancreatectomy: a national perspective. *Ann Surg.* 246(2):246-53. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000259993.17350.3a>.
- (67) Miedema BW, Sarr MG, van Heerden JA, et al (1992) Complications following pancreaticoduodenectomy. Current management. *Arch Surg.* 127(8):945-9. <https://doi.org/10.1001/archsurg.1992.01420080079012>.
- (68) Miyasaka Y, Mori Y, Nakata K, et al (2017) Attempts to prevent postoperative pancreatic fistula after distal pancreatectomy. *Surg Today.* 47(4):416-424. <https://doi.org/10.1007/s00595-016-1367-8>.
- (69) Mizrahi JD, Surana R, Valle JW, et al (2020) Pancreatic cancer. *Lancet.* 395(10242):2008-2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30974-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30974-0).
- (70) Mollberg N, Rahbari NN, Koch M, et al (2011) Arterial resection during pancreatectomy for pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg.* 254(6):882-93. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31823ac299>.
- (71) Navi BB, Reiner AS, Kamel H, et al (2017) Risk of Arterial Thromboembolism in Patients With Cancer. *J Am Coll Cardiol.*70(8):926-938. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.06.047>.

- (72) Ortel TL (2012) Perioperative management of patients on chronic antithrombotic therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012: 529-35.
<https://doi.org/10.1182/asheducation-2012.1.529>.
- (73) Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, et al (2002). Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood*. 100(10): 3484-8.
<https://doi.org/10.1182/blood-2002-01-0108>.
- (74) Previtali E, Bucciarelli P, Passamonti SM., et al (2011) Risk factors for venous and arterial thrombosis. *Blood transfusion*. 9(2): 120–138.
<https://doi.org/10.2450/2010.0066-10>.
- (75) Pulvirenti A, Marchegiani G, Pea A, et al (2018) Clinical Implications of the 2016 International Study Group on Pancreatic Surgery Definition and Grading of Postoperative Pancreatic Fistula on 775 Consecutive Pancreatic Resections. *Ann Surg*. 268(6): 1069-1075.
<https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002362>.
- (76) Qiu J, Li M, Du C. (2019) Antecolic reconstruction is associated with a lower incidence of delayed gastric emptying compared to retrocolic technique after Whipple or pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. *Medicine (Baltimore)*. 98(34): e16663 <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016663>.
- (77) Qu Y, Zhao D, Mu J, et al (2016) Prognostic analysis of primary mucin-producing adenocarcinoma of the lung: a comprehensive retrospective study. *Tumour Biol*. 37(1): 887-96. <https://doi.org/10.1007/s13277-015-3869-1>.
- (78) Rakha EA, Boyce WG, El-Rehim DA, et al (2005) Expression of mucins (MUC1, MUC2, MUC3, MUC4, MUC5AC and MUC6) and their prognostic significance in human breast cancer. *Mod Pathol*. 18: 1295–1304.
<https://doi.org/10.1038/modpathol.3800445>.
- (79) Riall TS, Cameron JL, Lillemoe KD, et al (2006) Resected periampullary adenocarcinoma: 5-year survivors and their 6- to 10-year follow-up. *Surgery*. 140(5):76 4-72. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2006.04.006>.
- (80) Robinson JR, Marincola P, Shelton J, et al (2015) Peri-operative risk factors for delayed gastric emptying after a pancreaticoduodenectomy. *HPB (Oxford)*. 17(6): 495-501. <https://doi.org/10.1111/hpb.12385>.

- (81) Rothwell PM, Fowkes FG, Belch JF, et al (2011) Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 377: 31–41. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)62110-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62110-1).
- (82) Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, et al (2008) Aspirin and extended-release dipyridamol versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med*. 359: 1238–1251. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0805002>
- (83) Saitou M, Goto M, Horinouchi M, et al (2005) MUC4 expression is a novel prognostic factor in patients with invasive ductal carcinoma of the pancreas. *J Clin Pathol*. 58(8): 845–852. <https://doi.org/10.1136/jcp.2004.023572>.
- (84) Savonitto S, Caracciolo M, Cattaneo M, et al (2011) Management of patients with recently implanted coronary stents on dual antiplatelet therapy who need to undergo major surgery. *J Thromb Haemost*. 9(11): 2133–42. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04456>
- (85) Sgroi MD, Narayan RR, Lane JS, et al (2015) Vascular reconstruction plays an important role in the treatment of pancreatic adenocarcinoma. *J Vasc Surg*. 61(2):475–80. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2014.09.003>.
- (86) Schöchl H, Forster L, Woidke R, et al (2010) Use rotation thromboelastometry (ROTEM®) to achieve successful treatment of polytrauma with fibrinogen concentrate and prothrombin complex concentrate. *Anaesthesia*. 65: 199–203. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2009.06188.x>.
- (87) Small DS, Farid NA, Payne CD, et al (2008) Effects of the proton pump inhibitor lansoprazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the prasugrel and clopidogrel. *J Clin Pharmacol*. 48, 475–484. <https://doi.org/10.1177/0091270008315310>.
- (88) Snyder RA, Ewing JA, Parikh AA (2020) Delayed gastric emptying after pancreaticoduodenectomy: A study of the national surgical quality improvement program. *Pancreatology* 20(2):205–210. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2019.12.003>.
- (89) Song AB, Rosovsky RP, Connors JM, et al (2019) Direct oral anticoagulants for treatment and prevention of venous thromboembolism in cancer patients. *Vasc Health Risk Manag*. 15:175–186. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S132556>.

- (90) Sun Z, Honar H, Sessler DI, et al (2015) Intraoperative core temperature patterns, transfusion requirement, and hospital duration in patients warmed with forced air. *Anesthesiology*.122(2): 276–85. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000551>.
- (91) Swanson RS, Pezzi CM, Mallin K, et al (2014) The 90-day mortality after pancreatectomy for cancer is double the 30-day mortality: more than 20,000 resections from the national cancer data base. *Ann Surg Oncol*. 21(13): 4059-67. <https://doi.org/10.1245/s10434-014-4036-4>.
- (92) Sweetland S, Green J, Liu B, et al (2009) Duration and magnitude of the postoperative risk of venous thromboembolism in middle aged women: prospective cohort study. *BMJ*. 339: b4583. <https://doi.org/10.1136/bmj.b4583>.
- (93) Tasu JP, Vesselle G, Herpe G, et al (2015) Postoperative abdominal bleeding. *Diag. Interv. Imaging*. 96(7-8): 823-831. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2015.03.013>
- (94) Tonini V, Zanni M. (2021). Pancreatic cancer in 2021: What you need to know to win. *World J. Gastroenterol*. 27(35): 5851–5889. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i35.5851>.
- (95) Traverso LW, Longmire WP Jr. (1978) Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy. *Surg Gynecol Obstet*. 146(6): 959-62. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/653575/>.
- (96) Valentin ML, Barco S, Studer G et al (2020) Prevalence of carotid plaque stenosis after head and neck radiotherapy - an observational study of 156 survivors. *Vasa*. 49(6): 467-473. <https://doi.org/10.1024/0301-1526/a000896>.
- (97) Van De Griend JP, Sasseen JJ (2008) Combination antiplatelet agents for secondary prevention of ischemic stroke. *Pharmacotherapy*. 28: 1233–1242. <https://doi.org/10.1592/phco.28.10.1233>
- (98) Wang Q, Zhong J, Huang Q, et al (2021) A survival comparison of gastric mucin-producing adenocarcinoma to conventional adenocarcinoma: a SEER database analysis. *BMC Cancer*. 21(1):1138. <https://doi.org/10.1007/10.1186/s12885-021-08835-z>.
- (99) Widimský P, Mořovská Z, Havlůj L et al (2014) Perioperative cardiovascular complications versus perioperative bleeding in consecutive patients with known cardiac disease undergoing non-cardiac surgery. Focus on antithrombotic

- medication. The PRAGUE-14 registry. *Neth Heart J.* 22(9):372-9.
<https://doi.org/10.1007/s12471-014-0575-3>.
- (100) Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al (2007) Prasugrel versus Clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 357(20): 2001-15.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa0706482>.
- (101) Ye L, Livingston EH, Myers B, et al (2021) The Effect of Perioperative Blood Transfusion on Long-Term Survival Outcomes After Surgery for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: A Systematic Review. *Pancreas.* 50(5): 648-656.
<https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000001825>.
- (102) Yekebas EF, Wolfram L, Cataldegirmen G, et al (2007) Postpancreatectomy hemorrhage: diagnosis and treatment: an analysis in 1669 consecutive pancreatic resections. *Ann Surg.* 246(2):269-80.
<https://doi.org/10.1097/01.sla.0000262953.77735.db>.
- (103) Zheng DJ, Cooke DT (2013) A survival comparison of mucin-producing adenocarcinoma of the esophagus to conventional adenocarcinoma after esophagectomy. *Am Surg.* 79(1): 49-53. PMID: 23317610.
- (104) Zhou Y, Zhang Z, Liu Y, et al (2012) Pancreatectomy combined with superior mesenteric vein-portal vein resection for pancreatic cancer: a meta-analysis. *World J Surg.* 36(4):884-91. <https://doi.org/10.1007/s00268-012-1461-z>.
- (105) Zimmermann KC, Waterhouse NJ, Goldstein JC, et al (2000) Aspirin induces apoptosis through release of cytochrome c from mitochondria. *Neoplasia.* 2: 505–13. <https://doi.org/10.1038/sj.neo.7900120>.

PUBLIKACE

Publikace in extenso se vztahem k tématu disertace

a) s IF

- (106) Postoperative complications of distal pancreatectomy in a high-volume center for pancreatic resections in the Czech Republic. Havlůj L, Whitley A, Oliverius M, Gürlich R. HPB Journal, abstract, 2018, 20(2), S579
<https://doi.org/10.1016/j.hpb.2018.06.2074>. **(IF 2018: 3.123)**
- (107) Antithrombotic therapy of patients with atrial fibrillation discharged after major noncardiac surgery. 1-year follow-up. Sub-analysis of PRAGUE 14 study. Ondrakova M, Motovska Z, Waldauf P, Knot J, Havlůj L, Bittner L, Bartoška R, Gürlich R, Krbec M, Dzupa V, Grill R, Widimský P. PLoS One. 2017 May 24;12(5): e0177519. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177519>. **(IF 2017: 2.776)**
- (108) Risks and predictors of ischemic/ bleeding complications in cardiac patients undergoing elective non-cardiac surgery – an analysis of the Prague -14 study. Mořovská Z, Dušek L, Ondrakova M, Knot J, Havlůj L, Gürlich R., Bartoška R., Džupa V., Bittner L., Widimský P. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2015,13 (Suppl.2),884. ISSN 1538-7933. **(IF 2015: 5.720)**
- (109) Perioperative cardiovascular complications versus perioperative bleeding in consecutive patients with known cardiac disease undergoing non-cardiac surgery. Focus on antithrombotic medication. The PRAGUE-14 registry. Widimský P, Mořovská Z, Havlůj L, Ondráková M, Bartoška R, Bittner L, Dušek L, Džupa V, Knot J, Krbec M, Mencl L, Pachel J, Grill R, Haninec P, Waldauf P, Gürlich R. Neth Heart J. 2014 Sep;22(9):372-9. <https://doi.org/10.1007/s12471-014-0575-3>. **(IF 2014: 1.837)**

b) bez IF

- (110) Perioperační management pacientů užívajících direktivní orální antikoagulancia /DOAC/ a nové typy antiagregační terapie. Havlůj L, Whitley A., Gürlich R. Čas Lék Čes. 2020 (v tisku)
- (111) Role cévní chirurgie v onkologické chirurgii. Baláž P., Gürlich R., Havlůj L, Klézl P, Turyna R. Čas Lék Čes. 2020; 159: 203-209.

- (112) Hemoragické komplikace léčby warfarinem. Kostka R, Havlůj L, Jirava D, Novák L, Vach B, Weiss J. *Rozhl Chir.* 2010; 89(2): 124-129.

Publikace in extenso bez vztahu k tématu disertace

a) s IF

- (113) Poorly differentiated endocrine carcinoma and intraductal papillary-mucinous neoplasm of the pancreas: Description of an unusual case. Stukavec J, Jirasek T, Mandys V, Denemark L, Havlůj L, Sosna B, Kosmahl M, Zadorova Z. *Pathol Res Pract.* 2007;203(12): 879-84. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2007.08.012>. **(IF 2007: 1.08)**
- (114) Surgical treatment of patients with colorectal cancer at the University Hospital Královské Vinohrady, Prague. Lisy P, Havlůj L, Teplan V, Lukas D, Gürlich R. *Eur Surg* 2016; 48: 147-148. **(IF 2016: 0.533)**
- (115) Damage Control Surgery in polytraumatic patients with pelvic fracture: Is it possible to use internal fixation? Havlůj L., Džupa V., Gürlich R. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech.* 2017;84(4): 304-308. **(IF 2017: 0.560)**
- (116) Gastroduodenal artery transposition in pancreatic tumour resection. Balaž P, Havlůj L. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2017 Nov; 54(5): 644. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2017.08.012>. **(IF 2017: 4.04)**
- (117) Interposition of the mesorectal flap as a prevention of rectovaginal fistula in patients with endometriosis. Hanáček J, Havlůj L, Drahoňovský J, Urbánková I, Křepelka P, Feyreisl J. *Int Urogynecol J.* 2019 Dec;30(12): 2195-2198. <https://doi.org/10.1007/s00192-019-04030-8>. **(IF 2019: 2.078)**
- (118) Variations of the celiac trunk investigated by multi-detector computed tomography: systematic review and meta-analysis with clinical correlations. Whitley A, Oliverius M, Kocián P, Havlůj L, Gürlich R, Kachlík D. *Clin Anat.* 2020 Nov;33(8):1249-1262. <https://doi.org/10.1002/ca.23576>. **(IF 2020: 1.8)**
- (119) Laparoscopic single stapler technique in rectosigmoid resection in women with deep infiltrating endometriosis. Hanáček J, Havlůj L, Drahoňovský J, Urbánková I, Křepelka P, Feyreisl J. *Fertil Steril.* 2021 Feb;115(2):528-530. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.08.1426>. **(IF 2021: 6.312)**

- (120) FOXF1 as an Immunohistochemical Marker of Hilar Cholangiocarcinoma or Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. Single Institution Experience. Hrudka J, Prouzová Z, Mydlíková K, Jedličková K, Holešta M, Whitley A, Havlůj L. *Pathol Oncol Res.* 2021 Apr 20;27: 1609756. <https://doi.org/10.3389/pore.2021.1609756>. (IF 2021: 3.201)

b) bez IF

- (121) Lasers in Lung Surgery. Fanta, J., Havlůj L. *Laser Partner* 2001; 3 (4): 45-46.
- (122) Chirurgická léčba žilních bérceových vředů [Surgical management of varicose ulcers]. Ston R, Havlůj L, Očadlík M, Masri A. *Rozhl Chir.* 2005 Dec;84(12): 586-588.
- (123) Akutní nekrotizující pankreatitida: Klasická laparotomie versus miniinvazivní chirurgie. Kostka R, Havlůj L. *Rozhl Chir.* 2015 Apr; 94(4): 160-165.
- (124) Atypická, extrapancreatická pseudocysta pankreatu. Havlůj L, Mlýnek B, Gürlich R. *Rozhl Chir.* 2016 Mar; 95(3): 126-130.
- (125) Antimycotic therapy on ICU in Czech Republic: prospective observational study. Černý V, Mallátová, Matějovič M, Novák I, Sklienka P. za pracovní skupinu studie (viz seznam na konci práce) *Anest. intenziv. Med.* 2016;3: 142–148.
- (126) Non-exposure techniques of miniinvasive surgery in the treatment of stromal tumors and early adenocarcinomas of the stomach. Hajer J, Havlůj L, Whitley A, Gürlich R. *ZN PLUS* 2017;34:23-25.
- (127) Non-Exposure Endoscopic-Laparoscopic Cooperative Surgery for Stomach Tumours: First Experience from the Czech Republic. Hajer J, Havlůj L, Whitley A, Gürlich R. *Clin Endosc.* 2018 Mar;51(2):167-173. <https://doi.org/10.5946/ce.2017.076>.
- (128) Comparison of Nonexposed Endoscopic Wall-Inversion Surgery with Endoscopic-Navigated Laparoscopic Wedge Resection for Gastric Submucosal Tumours: Results of a Two-Centre Study. Hajer J., Havlůj L, Kocián P, Klimbacher G, Shamiyeh A, Gürlich R., Whitley A. *Gastroenterol Res Pract.* 2019 Jul 1;2019:7573031. <https://doi.org/10.1155/2019/7573031>.
- (129) Úloha jednooperátorové cholangioskopie (SpyGlass) v intraoperační diagnostice intraduktálních hranic proliferace cholangiokarcinomu - pilotní studie. Hajer J, Havlůj L, Whitley A, Oliverius M, Gürlich. *Čas Lék Čes.* 2019;158(2):68-72.

- (130) Chirurgická léčba cholangiocelulárního karcinomu. Oliverius M, Havlůj L, Hajer J, Soumarová R, Hrudka J, Gürlich R. Čas Lék Čes. 2019;158: 73-77.
- (131) Cholangioskopie a intraduktální sonografie v diagnostice karcinomu žlučových cest Jandová K, Havlůj L, Hajer J, Gürlich R. Rozhl Chir. 2019 Dec;98(12): 513-517.
- (132) Miniinvazivní techniky operování a jednodenní péče. Havlůj L, Teplan V., Bafnec J., Waldauf P., Gürlich R. Čas Lék Čes. 2020;159: 22-25.

Kapitola v monografiích

- (133) Málek Jiří, Knor Jiří a kolektiv. Lékařská první pomoc v urgentních stavech. Praha: Grada. 2019 Kapitola 14, náhlé příhody břišní str.97-106.
ISBN 978-80-271-0590-8

Postery

- (134) Perioperative disorders of hemostasis in cardiac patients in surgical oncology. Havlůj L, Mořovská Z, Widímský P, Gürlich R. 34th Congres of the European Society of Surgical Oncology in partnership with BASO 2014. Liverpool, United Kingdom. 29-31.10.2014.
- (135) Antiplatelet therapy as prophylaxis of arterial and venous thrombosis in malignancies of colon and rectum Havlůj L, Bafnec J, Mořovská Z, Widímský P, Gürlich R. European Colorectal Congress 2015.St. Gallen, Switzerland. 30.11-4.12.2015
- (136) Postoperative complications of distal pancreatectomy in a high-volume center for pancreatic resections in the Czech Republic. Havlůj L, Whitley A, Oliverius M, Gürlich R. 13th World Congress of the International Hepato-Pancreato-Biliary Association. Geneva, Switzerland. 4.8. - 7.8.2018