

**UNIVERZITA KARLOVA
Lékařská fakulta v Hradci Králové**

Inovace minimálně invazivních postupů v urologii

Michal Balík

**Autoreferát disertační práce
Doktorský studijní program: Chirurgie**

Hradec Králové

2023

Disertační práce byla vypracována v rámci *kombinovaného* studia doktorského studijního programu Chirurgie na Urologické klinice Fakultní nemocnice a Lékařské fakulty v Hradci Králové.

Autor: MUDr. Michal Balík
Urologická klinika LF a FNHK

Školitel: doc. MUDr. Jaroslav Pacovský, Ph.D.
Urologická klinika LF a FNHK

Školitel konzultant: doc. MUDr. Filip Čečka, Ph.D.
Chirurgická klinika LF a FNHK

Oponenti: prof. MUDr. Vladimír Študent, Ph.D.
Urologická klinika LF a FN Olomouc

doc. MUDr. Miroslav Záleský, Ph.D.
Urologické oddělení ÚVN Praha

Obhajoba se bude konat před Komisí pro obhajoby OR Chirurgie dne 21.6.2023 v seminární místnosti Chirurgické kliniky od 13 hod.

Tato práce vznikla za podpory grantu *Cooperatio Surgery (207043)*

S disertační prací je možno se seznámit na studijním oddělení děkanátu Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy, Šimkova 870, 500 03 Hradec Králové (tel. 495 816 134).

prof. MUDr. RNDr. Milan Kaška, Ph.D.

Předseda komise pro obhajoby disertačních prací
v doktorském studijním programu Chirurgie
Garant studijního programu

Obsah

1.	Souhrn.....	4
2.	Abstract.....	4
3.	Úvod do problematiky	5
3.1.	Historie minimálně invazivní operativy.....	5
3.2.	Karcinom prostaty.....	6
3.3.	Hemostyptika	8
4.	Výzkumná část – klinická studie	9
4.1.	Pilotní studie	9
4.2.	Cíle.....	10
4.3.	Metody	10
4.4.	Výsledky	13
4.5.	Diskuse.....	17
4.6.	Závěr	18
5.	Literatura	19
6.	Publikační aktivita	23

1. Souhrn

Úvod

Profylaktické podávání kyseliny tranexamové snižuje krevní ztráty při zákrocích s vysokým rizikem perioperačního krvácení. Existuje pro to dostatek důkazů publikovaných v kardiochirurgii, ortopedii a gynekologii. V urologii však byly dosud publikovány práce s ambivalentními výsledky u jiných výkonů. Žádná studie dosud netestovala profylaktické podání kyseliny tranexamové na začátku roboticky asistované radikální prostatektomie.

Metody

Na základě nadějných výsledků pilotní studie, která hodnotila účinek profylaktického podání kyseliny tranexamové při roboticky asistované radikální prostatektomii na perioperační krevní ztrátu a výskyt a závažnost komplikací, jsme provedli studii RARPEX – prospektivní, dvojitě zaslepenou, randomizovanou, placebem kontrolovanou studii. Naším cílem bylo potvrdit předběžné údaje na dostatečném souboru pacientů s více operatéry.

Výsledky

Ve studii RARPEX jsme prokázali pozitivní vliv na pokles hemoglobinu ve všech měřeních. Nicméně rozdíl mezi skupinami námi stanovené hladiny klinické významnosti nedosáhl. Ve studijní skupině byla dále prokázána významně nižší incidence pooperačních hematomů v pánvi (3,3 % vs. 12,4 %). Trochu překvapivým, ale o to více klinicky významným zjištěním, byla nižší incidence a závažnost pooperační stresové inkontinence moče ve studijní skupině. Studie také přinesla data pro možnou úpravu zavedené praxe na našem pracovišti při sledování krevního obrazu v pooperačním období.

Diskuse a závěr

Navzdory rozvoji techniky roboticky asistované radikální prostatektomie, je stále třeba hledat možnosti zlepšení. Sotva se ale v blízké budoucnosti objeví podobný *game-changer*, jako bylo představení robotického systému. Proto je nutné se zaměřit na kombinaci drobných zlepšení, jako je tomu například u jednotlivých doporučení ERAS (Early Recovery After Surgery) protokolu. Byť profylaktické užití kyseliny tranexamové u roboticky asistované radikální prostatektomie nepřináší zlepšení v tradičně sledovaných parametrech (doba hospitalizace, nutnost podání krevních transfúzí nebo nutnost rehospitalizace či počet reoperací, může být považováno za další kousek do mozaiky drobných zlepšení.

2. Abstract

Background

Prophylactic administration of tranexamic acid reduces blood loss in procedures with a high risk of perioperative bleeding. There is good evidence for this published in cardiac surgery, orthopedics, and gynecology. However, in urology, papers have been published so far with ambivalent results.

Methods

Based on the promising results of a pilot study that evaluated the effect on perioperative blood loss and the incidence and severity of complications, we performed the RARPEX study - a prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Our aim was to confirm preliminary data in a sufficient cohort of patients with multiple surgeons.

Results

In the RARPEX study, we demonstrated a positive effect of prophylactic tranexamic acid administration during robotic-assisted radical prostatectomy on hemoglobin decline in all measurements. However, the difference between the groups did not reach the level of clinical significance. In addition, the incidence of postoperative pelvic hematomas was significantly lower in the study group (3.3% vs. 12.4%). A somewhat surprising but even more clinically significant finding was the lower incidence and severity of postoperative

stress urinary incontinence in the study group. The study also provided data for a possible modification of the established practice at our institution in monitoring blood counts in the postoperative period.

Discussion and conclusion

Despite the tremendous advances in the technique of robot-assisted radical prostatectomy, there is still a need for improvement. However, it is unlikely that a game-changer like the introduction of the robotic system will occur in the near future. Therefore, it is necessary to focus on a combination of small improvements, such as the individual recommendations of the ERAS (Early Recovery After Surgery) protocol. Although the prophylactic use of tranexamic acid in robot-assisted radical prostatectomy does not result in improvements in traditionally monitored parameters such as ICU length of stay, hospital length of stay, need for blood transfusions or need for rehospitalization, or number of reoperations, it can be considered another piece in the mosaic of small improvements.

3. Úvod do problematiky

3.1. Historie minimálně invazivní operativy

První pokusy o vizuální vyšetření preformovaných tělesných dutin lze připisat Němci Philippu Bozzinimu z Mainzu. V roce 1805 vynalezl primitivní endoskop. Jako zdroj světla použil svíčku (1). Trvalo téměř dalších 50 let, než v roce 1853 Francouz Antonin Jean Desormeaux vylepšil endoskop použitím terpentýnové lampy (2). První opravdu funkční cystoskop s tekutinovou irigací a elektrickou žárovkou představili Němci Maximilian Carl-Friedrich Nitze a Joseph Leiter v roce 1878 (3). Výraznou českou stopu zanechal věhlasný gynekolog Karel Pavlík, který v roce 1886 jako první úspěšně nasondoval močovody. Co na tom, že místo něj byl kredit připsán Američanovi Howardu Kellymu. Poté byl již jen krůček k vytvoření „dutiny arteficiální“. Za otce laparoskopie je považován Němec Georg Kelling, který v roce 1901 vzduchem insuloval peritoneální dutinu u psa (4). V roce 1910 švédský internista Hans Christian Jacobeus publikoval práci, ve které hodnotil možnosti užití cystoskopu při vyšetření serózních dutin (5). Dalším milníkem byla speciální insulační jehla maďarského pneumologa Jánose Veresse, která se hojně používá dodnes. Dlouhou dobu však byla laparoskopie považována za pouhou diagnostickou. Jakékoliv pokusy o intervenci v rámci laparoskopie byly potírány a jejich autoři perzekvováni. Není proto divu, že trvalo více než 70 let, než se podařilo německému gynekologovi Kurtu Semmovi 13. září 1980 provést první laparoskopickou appendektomii (6). I on se za svou práci stal terčem útoků – například předseda německé chirurgické společnosti požadoval jeho vyloučení z medicínské obce. Semmův neutuchající entuziasmus a přesvědčení však dokázal pohnout ledy, a proto je právem považován za zakladatele moderní laparoskopie. K boomu laparoskopických výkonů bezpochyby přispěly technologické novinky, jako je operační kamera s vysokým rozlišením, případně 3D obrazem. Pečetící nástroje umožňují úchop, přerušeni a zatavení operovaných tkání bez nutnosti výměny nástroje. Jednostranně ostnitě stehy se po protažení tkáněmi nepovolují a není nutné je uzlit. Zatím posledním velkým milníkem v minimálně invazivní operativě bylo představení robotických systémů. Na začátku nelze opominout výraznou českou stopu. Byl to Karel Čapek, který ve své hře R.U.R. použil nové slovo robot pro autonomní systémy sloužící lidstvu k únavné a monotónní práci. V sedmdesátých letech experimentovala s telemanipulací nejprve armáda a následně NASA. Obě organizace řešily naléhavý problém, jak dostat operátora na nebezpečná (bitevní pole) či těžko dostupná místa (vesmír). Pokusy armády skončily díky nedostatečné výpočetní síle tehdejších počítačů a NASA zase narazila na velkou latenci při přenosu signálu na velké vzdálenosti. Osmdesátá léta se nesla ve znamení vysoce specializovaných systémů s předprogramovanými úkony. Ačkoli tyto systémy jasně ukázaly potenciál pro zlepšení chirurgických zákroků, hnací silou

vývoje, který nakonec přetvořil laparoskopii, byl již zmíněná koncepce telemanipulace. Od roku 2003 Intuitive Surgical, výrobce platformy da Vinci[®] dominuje světu robotické chirurgie. Jedná se tedy o systém *master-slave* bez náznaku autonomie, kterou může vyvolávat trochu zavádějící název. Robotické nástroje mají obrovskou výhodu – tzv. *Endo-Wrist*[®]. Je možné je ohnout v těle pacienta podobně jako zápěstí, což se jevíce projeví při manipulaci s jehlou. Operatér ovládá kameru a trojici robotických nástrojů, z nichž jsou aktivní vždy je dva. Odpadají tak problémy se suboptimálním pohledem na operační pole. Nezanedbatelným je ergonomická pozice operátora v sedě s opřenými lokty, kterou lze upravit podle jeho preference. Oproti tomu laparoskopista často balancuje na jedné noze, když druhou ovládá elektrokauterizaci bokem nakloněný nad tělem pacienta se zvednutými pažemi po mnoho hodin. Není proto divu, že robotická operativa postupně vytěsňuje otevřené a laparoskopické varianty výkonů na pracovištích disponujících tímto systémem.

3.2. Karcinom prostaty

Karcinom prostaty je celosvětově druhým nejčastějším solidním nádorem u mužů za karcinomem plic. V roce 2020 bylo diagnostikováno 1,4 milionu nových případů. Předpokládá se, že do roku 2040 bude incidence více než dvojnásobná (7). Existují výrazné rozdíly v různých zemích. Nejvyšší je mezi afro-američany v USA, naopak nejnižší v jihovýchodní Asii. Zajímavým faktem je, že Asiatů přestěhovaných do USA, se incidence karcinomu prostaty po několika letech upravila na místní úroveň. Lze tak usuzovat na významný vliv civilizačních faktorů. Incidence navíc stoupá s věkem. Maximum je ve věku nad 65 let, kdy je riziko postižení karcinomem prostaty téměř 60 %. Celosvětově je karcinom prostaty třetí nejčastější příčinou úmrtí na maligní onemocnění (za bronchogenním a kolorektálním karcinomem) (7; 8).

V České republice jsou aktuálně dostupná data z roku 2018. Karcinom prostaty byl v tomto roce diagnostikován u 7900 mužů, což představovalo 25 % všech nově diagnostikovaných zhoubných onemocnění a incidenci 151,8. Za posledních 20 let tak lze pozorovat více jak trojnásobný nárůst. Mortalita však naštěstí zůstává stabilní. V roce 2018 v ČR zemřelo na karcinom prostaty přibližně 1300 mužů, což odpovídá mortalitě 26,2 a řadí karcinom prostaty na páté místo mezi onkologickými diagnózami celkově, v populaci mužů na třetí. Prevalence karcinomu prostaty vytrvale narůstá. Ke konci roku 2018 žilo v ČR téměř 66 000 mužů s karcinomem prostaty. Výrazný posun pozorujeme směrem k nižším klinickým stadiím a nižšímu věku pacienta v době stanovení diagnózy. Tato „migrace stadií“ časově odpovídá zlepšení diagnostických metod, zejména zavedení skríninku pomocí PSA a cílené fúzní biopsie s využitím magnetické rezonance spolu s efektem „oblíbené diagnózy“ (9).

Diagnostika karcinomu prostaty i přes veškerý pokrok zůstává poměrně obtížnou disciplínou. Situaci neusnadňuje fakt, že karcinom prostaty vykazuje poměrně široké spektrum biologického chování. Na jedné straně jsou (častěji ve vyšším věku) diagnostikovány tzv. „indolentní“ karcinomy, které pacientovi nezkrátí život ani nepřivodí nepříjemné projevy onemocnění. Na druhou stranu ale (častěji v mladším věku) existují vysoce rizikové karcinomy prostaty, které mají potenciál výrazně změnit kvalitu života, případně jej významně zkrátit. Naší snahou je proto včas zachytit potenciálně rizikový karcinom, ale zároveň neriskovat nežádoucí účinky aktivní léčby v případě karcinomu nízké rizikového. Skrínink karcinomu prostaty je široce diskutovaným tématem v odborných kruzích. Doposud nedisponujeme dostatečně přesnou metodou k odlišení indolentního od klinicky signifikantního karcinomu. Panuje proto obava z nadměrné detekce, morbidity léčby a omezeného přínosu pro mortalitu z krátkodobého hlediska. Původní práce totiž neprokázali vliv na karcinom specifické ani celkové přežívání (10). Proto byl v roce 2012 v USA skrínigový program ukončen. V následujících pěti letech ale vzrostl počet nově

diagnostikovaných metastatických karcinomů prostaty o 39 % (11). Recentní výsledky dlouhodobé evropské studie ERSPC ukázaly, že zavedení skríninku vedlo snížení mortality u karcinomu prostaty z 29 na 21 % (12). Počet pacientů, které je nutno zařadit do skríninku k odhalení jednoho karcinomu prostaty je dokonce ještě nižší než u karcinomu prsu (13). O prospěšnosti skríninku karcinomu prsu přitom nikdo nepochybuje. V současnosti je tedy doporučován skrínink karcinomu prostaty u motivovaných mužů starších 50 let s předpokládaným přežitím > 10 let. U rizikové skupiny (pacienti s pozitivní rodinnou anamnézou a černoši) v 45 letech, v případě prokázané BRCA mutace od 40 let věku.

Karcinom prostaty se v počátečních stádiích onemocnění projevuje minimálně. Klinická manifestace v podobě dysurie až retence moči, hematurie nebo skeletových bolestí je příznakem pokročilé choroby. Dříve je možné vyslovit podezření na přítomnost karcinomu prostaty pomocí digitální rektální examinace (DRE) a vyšetření prostatického specifického antigenu (PSA). Jeho zavedení do klinické praxe způsobilo revoluci v diagnostice karcinomu prostaty (14). Nicméně až 18 % nově diagnostikovaných karcinomů prostaty je k biopsii prostaty indikováno pouze pro palpační nález na prostatě bez ohledu na výši PSA (15). Prostatický specifický antigen je orgánově specifický, ale ne nádorově specifický marker. Proto může být zvýšen kromě karcinomu prostaty také u benigní hypertrofie prostaty (BHP) nebo jakoukoliv destrukcí parenchymu prostaty (prostatitidy, po jízdě na kole, či po ejakulaci) (16). Postupně byla představena celá řada zpřesňujících kritérií více či méně užívaných v klinické praxi – například PSA denzita, PSA velocita, poměr volného a celkového PSA v šedé zóně hladiny PSA 4–10 ng/ml a prostate health index (PHI). Obecně se ale dá říci, že jakýkoliv tuhý uzel či nerovnost povrchu prostaty a přetrvávající či progredující elevace PSA > 3,5 ng/ml je indikací k biopsii prostaty.

Zobrazovací metody v diagnostice karcinomu prostaty zatím selhávají. Nejlepší zobrazovací metodou stále zůstává multiparametrická magnetická rezonance provedená nejlépe na 3T přístroji. I přes nízkou senzitivitu a specificitu (obojí lehce nad 50 %) dokáže zvýšit pravděpodobnost záchytu klinicky signifikantního karcinomu prostaty při tzv. fúzní biopsii o 20 %. Odběr vzorků prostaty však stále zůstává nejlepší diagnostickou metodou.

Pacient s lokalizovaným nízké rizikovým karcinomem prostaty a předpokladem dožití > 10 let má v podstatě tři možnosti léčby – operační, radiační a odloženou.

Odloženou léčbou (deferred treatment) ve variantě aktivního sledování (active surveillance) se snažíme odlišit indolentní karcinom od klinicky signifikantního. Aktivní léčbu zahajujeme až v případě progresu některého z parametrů. Tímto způsobem zabráníme nebo případně oddálíme nežádoucí účinky aktivní léčby. Na druhou stranu ale v situaci, kdy máme pouze hrubou představu o stádiu a agresivitě onemocnění, riskujeme promeškání potenciálně kurabilního onemocnění (17).

Radioterapii indikujeme u pacientů, kteří volí aktivní léčbu a dali přednost ozáření před radikální prostatektomií nebo je u nich operace kontraindikovaná. Technika zevního ozáření proto v uplynulých dvou desetiletích prodělala obrovský pokrok. Od konvenčních technik, přes trojrozměrnou konformní. Prudký vývoj zaznamenala i brachyterapie (BRT). V této souvislosti nelze nezmínit protonovou léčbu. Teoreticky měla být perspektivnější, protože proton ve srovnání s fotonem při interakci s tkání předává více energie na kratší vzdálenosti – hovoříme o tzv. Braggově peaku. Doposud publikované práce ale neprokázaly superioritu z hlediska onkologických ani nežádoucích účinků (18), spíše naopak (19). A tak dochází ke vzácné shodě mezi urologickými (EAU a AUA) a onkologickými (NCCN) společnostmi, které protonovou léčbu karcinomu prostaty nedoporučují.

Filozofií našeho pracoviště je, že pacient, který má na to, aby byl operovaný, by měl podstoupit radikální prostatektomii nejlépe roboticky asistovaně. Kromě toho, že má tento přístup vysokou pravděpodobnost kurability sám o sobě, přináší nejpřesnější informaci

o agresivitě a klinickém stádiu onemocnění. Je také známo, a výsledky naší studie to potvrzují, že definitivní histologie po radikální prostatektomie se až ve 2/3 liší od výsledků z transrektální biopsie. Navíc přináší informaci o eventuálně přítomném pozitivním chirurgickém okraji nebo invazi tumoru do okolních tkání, která je nutná k přesnému určení klinického stádia. Asi nejsilnější argument pro indikaci radikální prostatektomie v první linii léčby je, že pakliže selže (a pravděpodobnost selhání první linie léčby karcinomu prostaty je stejná, ať se pacient vydá cestou radioterapie či radikální prostatektomie), dá se lůžko po prostatektomii kurativně ozářit. Opačný postup většinou pro vysokou toxicitu není indikován.

Základ operační léčby karcinomu prostaty položil věhlasný vídeňský chirurg Theodore Billroth, když v roce 1867 provedl první radikální prostatektomii z perineálního přístupu. Byl to ale Hugh Hampton Young z John Hopkinsovy univerzity – přezdíváný "otec americké urologie" – kdo tuto metodu etabloval pro léčbu karcinomu prostaty (20). Transperineální přístup přinesl nejlepší přehled při uretro-vezikální anastomóze, nicméně neumožňoval provedení pánevní. Proto o více než 40 let později (v roce 1945) provedl Millin radikální prostatektomii retropubickým přístupem (21). Nicméně uložení prostaty hluboko v kostěné pánvi a bohatá vaskularizace v jejím okolí představovaly nezanedbatelné riziko závažného krvácení. Dále se v té době mylně se proto předpokládalo, že při odstraňování prostaty musí nevyhnutelně dojít k přerušení nervově cévních svazků rozhodujících o kontinenci moče a erekci, protože prochází skrz prostatu. Zásadním průlomem byla práce Patricka Walshe, který popsal tyto svazky mimo prostatu. Konkrétně při dorzo-laterálních okrajích (22). Snížení incidence nežádoucích účinků bez kompromitace onkologických výsledků vedlo k enormnímu nárůstu počtu výkonů. V roce 1991 provedl Schuessler první laparoskopickou radikální prostatektomii. Nicméně sám nebyl přesvědčen o výhodách laparoskopického přístupu. V témže roce prezentoval Raboy zkušenosti s extraperitoneálním přístupem. Na rozdíl od Schuesslera ale s výsledky nové metody spokojený byl (23). Iniciativu pak převzala francouzská skupina kolem Bertranda Guilloneau, která vypracovala tzv. Montsouris techniku (24). Během dvou let provedli 260 výkonů, při který průměrná doba výkonu klesla na 3 hodiny a krevní ztráta na 250 ml. Stala se proto, zejména v Evropě oblíbenou alternativou. První roboticky asistovanou radikální prostatektomii publikovali Abbou (25) a Binder (26). Mani Menon poté definoval nový standard – tzv. techniku prostatektomie podle Vattikuti Institute. Přepracoval laparoskopickou Montrouris techniky s přihlédnutím na výhody robotického systému (27). Velmi rychle se výkon etabloval zejména ve spojených státech, kde je v současnosti přes 90 % radikálních prostatektomií prováděno roboticky. Zbytek světa včetně Evropy je následoval s lehkým časovým odstupem.

3.3. Hemostyptika

Snahy ovlivnit perioperační a pooperační krevní ztráty farmakologicky jsou staré snad jako operování samotné. Během let byla představena celá řada preparátů ze skupiny hemostatických látek (rekombinantní aktivovaný faktor VII, desmopresin a fibrinogen) a antifibrinolytik (kyselina ϵ -amino-kapronová, aprotinin a kyselina tranexamová). Většinu (vyjma posledně zmíněné) od rutinního profylaktického užití k prevenci krvácení diskvalifikuje buď vysoká cena nebo významné nežádoucí účinky. Kyselinu tranexamovou představili v roce 1947 japonští vědci pod vedením manželů Šosukeho a Utako Okamotových. V plazmě se kyselina tranexamová váže na volný plasminogen a kompetitivní inhibicí brání konverzi plasminogenu na plazmin, který je způsobuje degradaci fibrinových polymerů. Vyšší stabilita fibrinové zátky v místě krvácení je pak zodpovědná za nižší krevní ztráty (28). V urologii bylo dosud publikováno jen málo prací hodnotících užití antifibrinolytika s vysoce heterogenními výsledky (29; 30; 31) . Je proto

třeba provést další, které naleznou optimální dávku, dávkovací schéma nebo definují rizika tromboembolismu či generalizovaných křečí. či naleznou

4. Výzkumná část – klinická studie

4.1. Pilotní studie

Vzhledem k nejednoznačnosti dosud publikovaných výsledků jsme se rozhodli provést na našem pracovišti prospektivní randomizovanou dvojité zaslepenou pilotní studii. Její výsledky byly publikovány v recenzovaném časopise (32).

Design studie byl schválen etickou komisí fakultní nemocnice Hradec Králové pod číslem 201704S06P. Mezi dubnem 2017 a lednem 2018 byla na našem pracovišti provedeno celkem 144 radikálních prostatektomií. Po splnění vstupních kritérií bylo do pilotní studie zařazeno 100 pacientů, kteří byli náhodně rozděleni do studijní a kontrolní skupiny. U všech zařazených pacientů byl zaznamenán věk, BMI a vstupní hodnota PSA. V den výkonu připravila nezaslepená sestra studijní medikaci. Pacientům v kontrolní skupině pouze 100 ml fyziologického roztoku, pacientům ve studijní skupině do něj přidala 1,5 g kyseliny tranexamové. Po úvodu do anestézie a připojení robotického systému podal anesteziolog připravenou studijní medikaci intravenózně během 5 minut. Celkem čtyři chirurgové prováděli zákrok téměř stejnou technikou. Jediným rozdílem bylo ošetření komplexu dorzálních žil (DVC). Jeden chirurg sešival DVC na začátku zákroku (n = 38), ostatní jej ošetřili až po dokončení prostatektomie (n = 62). Během zákroku jsme sledovali dobu otevření močových cest, konzolový čas, množství tekutiny v sání, hmotnost prostaty a množství podaných intravenózních infúzí. Po dokončení sběru dat u 100 pacientů byla provedena statistická analýza. Teprve poté došlo k odslepení výsledků.

Při srovnání obecných charakteristik souboru (věku, BMI, hmotnosti preparátu a iPSA), objemu infúzí podaných během zákroku, ani odhadované perioperační krevní ztrátě jsme statisticky významné rozdíly mezi skupinami nenalezli. Statisticky významný rozdíl nebyl zjištěn ani v absolutních hodnotách poklesu hemoglobinu za 3 hodiny a den po operaci. Při vztažení poklesu hemoglobinu na gram operované prostaty se rozdíly staly signifikantní. Nejvýraznější rozdíly mezi skupinami však byly pozorovány u pacientů, kterým byl DVC ošetřen na začátku výkonu (Tab. 1). Komplikace se vyskytly u 10 % pacientů bez zásadního rozdílu mezi skupinami.

	3h (g/l)		3h / g		24h		24h / g	
	Studijní (n=17)	Kontrolní (n=19)	Studijní (n=17)	Kontrolní (n=19)	Studijní (n=17)	Kontrolní (n=19)	Studijní (n=17)	Kontrolní (n=19)
Medián	10	17	0,16	0,3	18	26	0,31	0,53
Q1	5,5	13	0,09	0,24	11,5	21	0,18	0,34
Q3	15	23	0,27	0,42	22,5	32	0,41	0,65
P-hodnota	p = 0,00633		p = 0,00435		p = 0,00351		p = 0,000621	

Tabulka 1 – Pokles hemoglobinu u pacientů, kterým byl DVC ošetřen na začátku výkonu (3h – pokles 3h po výkonu; 3h / g – pokles 3h po výkonu na gram prostaty; 24h – pokles po 24h od výkonu; 24h / g – pokles po 24h od výkonu na gram operované prostaty; hodnoceno pomocí Mannova-Whitneyova U testu).

Pilotní studie ukázala, jak obtížně se určuje perioperační krevní ztráta při roboticky asistované radikální prostatektomii. Výsledky mohly být zkreslené zvolenou výchozí hodnotou hemoglobinu z předoperačního vyšetření (z jiné laboratoře a s odstupem až 3 týdnů). Dalším zkreslujícím faktorem byla různá lymfatická sekrece při různé míře destrukce

operovaných tkání nebo různá délka otevření močových cest při výkonu. Oba tyto faktory se nám nepodařilo dostatečně eliminovat. Další možné zkreslení představovaly dvě různé varianty výkonu. Zajímavý a hodný dalšího zkoumání se zdál efekt kyseliny tranexamové při ošetření DVC na začátku výkonu. Dále jsme dostatečně nezohlednili dávku, protože všem pacientům bylo podáno 1,5 g kyseliny tranexamové. Plazmatická koncentrace tedy kolísala od 10 do 20 mg/kg podle hmotnosti pacienta. Jako nevýznamné se ukázalo sledování pooperačních odpadů do drénu, doba otevření močových cest nebo objem infúzí podaných během výkonu. Jako vhodné téma dalšího zkoumání bylo zaměřit se na další parametry, které by mohly souviset s lepším přehledem v operačním poli (např. na výskyt pozitivních chirurgických okrajů – PSM, četnosti a závažnosti stresové inkontinence moče – SUI nebo erektilní dysfunkce – ED). S výhodou také bylo stanovení optimálního schématu laboratorních kontrol.

4.2. Cíle

Na základě dat z pilotní studie se nám podařilo lépe specifikovat vstupní kritéria pro zařazení do studie. Dále se podařilo optimalizovat sledované parametry a cíle navazující studie RARPEX.

Hlavním cílem bylo prozkoumat účinek kyseliny tranexamové na perioperační a pooperační krevní ztráty (snížení hladiny hemoglobinu) do sedmého dne po operaci u roboticky asistované radikální prostatektomie při ošetření komplexu dorzální žíly na začátku výkonu. Byla proto stanovena nulová hypotéza H_0 : Podání kyseliny tranexamové na začátku roboticky asistované radikální prostatektomie nemá vliv na pokles hladiny hemoglobinu v pooperačním období. Alternativní hypotéza H_A : Podání kyseliny tranexamové na začátku roboticky asistované radikální prostatektomie má vliv na pokles hladiny hemoglobinu v pooperačním období. Klinicky významný rozdíl mezi skupinami byl stanoven na 10 g/l, což odpovídá změně sérové hladiny hemoglobinu po podání jedné krevní transfúze. Pro toto nastavení byla vypočtena velikost vzorku.

Dalším cílem studie RARPEX byla analýza vlivu kyseliny tranexamové na výskyt a závažnosti pooperačních komplikací. Plánovali jsme je mimo jiné sledovat opakovanými krevními odběry a zobrazovacími metodami, abychom zabránili nedostatečné detekci těchto příhod. Jsme si však vědomi, že výskyt komplikací po roboticky asistované radikální prostatektomii je nízký (v pilotním souboru 10 %). Abychom mohli učinit definitivní závěr o bezpečnosti intervence, bylo by nutné zařadit řádově několik tisíc účastníků studie. V našich podmínkách ale není možné zajistit takto dostatečně robustní soubor.

4.3. Metody

Studie RARPEX byla koncipována jako monocentrická, randomizovaná, placebem kontrolovaná a dvojitě zaslepená studie superiority se dvěma paralelními skupinami. K randomizaci byla použita bloková randomizace s poměrem 1:1. Design studie byl publikován v impaktovaném časopise (33).

Ve snaze zajistit co možná nejhomonější soubor jsme nabídli zařazení do studie všem pacientům, kteří splnili kritéria způsobilosti:

Kritéria pro zařazení

1. pacient indikovaný k radikální prostatektomii bez pánevní lymfadenektomie,
2. podepsaný informovaný souhlas pacienta,
3. $BMI \leq 35$,
4. věk pacienta ≤ 75 let,
5. operatér se zkušeností > 100 výkonů.

Kritéria pro nezařazení

1. plánován nestandardní výkon (například kombinace s inguinální hernioplastikou),

2. BMI > 35,
3. věk pacienta > 75 let,
4. pacient s koagulační poruchou (vrozenou či iatrogenní),
5. tromboembolická, mozková či koronární příhoda v předcházejících 6 měsících,
6. chronická renální insuficience (arbitrární cut off hladina kreatininu 200 $\mu\text{mol/l}$),
7. alergie na kyselinu tranexamovou,
8. operatér se zkušeností ≤ 100 výkonů.

Kritérium pro ukončení

Účastník studie mohl svou účast ve studii RARPEX kdykoliv ukončit, pokud to bylo jeho přání nebo to zkoušející považoval za nezbytné z některého z následujících důvodů:

1. odvolání informovaného souhlasu,
2. odmítnutí nebo nedodržení protokolu pacientem,
3. výskyt neočekávaného závažného nežádoucího účinku,
4. nestandardní postup (neošetření komplexu dorzální žíly na začátku výkonu, poranění střeva nebo močovodu),
5. použití jiného hemostyptika nebo materiálu během nebo po výkonu.

Výpočet velikosti souboru je založen na údajích z naší pilotní studie (32). Použili jsme výpočet pro dvouvýběrový T test s korekcí pro neshodné rozptyly s ohledem na primární cíl studie, což je rozdíl v poklesu hladiny hemoglobinu první pooperační den (POD1). Hladina klinické významnosti byla stanovena na 10g. Při $\alpha = 1\%$ a síle testu 90 % bylo nutno zařadit alespoň 60 pacientů pro každou skupinu, aby bylo možné zjistit statisticky významný rozdíl. Při očekávaném výpadku více než 33 % jsme zařadili do studie 200 pacientů.

Studie RARPEX byla schválena nezávislou etickou komisí ve Fakultní nemocnici Hradec Králové (číslo registrace 201903 I90P). Byla prováděna podle principů správné klinické praxe (GCP) a v souladu s Helsinskou deklarací. Studie je registrována na ClinicalTrials.gov pod registračním číslem NCT04319614. Všichni pacienti, kteří byli plánováni k roboticky asistované radikální prostatektomii na našem pracovišti byli prověřeni z hlediska způsobilosti zařazení do studie. Byli poučeni o studijních úkonech, přínosech, rizicích, správě získávaných dat a zejména o faktu, že může kdykoliv svůj souhlas odvolat nebo dobrovolně ukončit účast ve studii z jakéhokoli důvodu a bez jakýchkoliv následků. Teprve poté byl získán informovaný souhlas od každého účastníka studie v písemné podobě.

Účastníci byli náhodně přiřazeni do jedné ze skupin systémem náhodné velikosti bloků bez stratifikace (blokovou randomizací) pomocí softwaru schváleného pro tento účel na webu www.randomization.com. Klíč k přiřazení jednotlivé skupiny ke studijní či kontrolní určila náhodně nezaslepená sestra a byl po celou dobu studie tajný.

V den výkonu nezaslepená sestra připravovala studijní medikaci podle informací v zapečetěné obálce se studijním číslem pacienta. U pacientů ve studijní skupině do 100 ml fyziologického roztoku přidala kyselinu tranexamovou v dávce odpovídající 20 mg/kg. U pacientů v kontrolní skupině bylo použito pouze 100 ml fyziologického roztoku. Pro zachování dvojitého zaslepení bylo placebo i účinná látka identického vzhledu. Infúze byla vložena do zapečetěné obálky a odeslána s pacientem na operační sál tak, aby nemohlo dojít k její úpravě. Studijní medikace byla podána anesteziologem po ukončení připojení robotického systému během 5 minut.

Pokud by došlo k vyřazení pacienta ze studie, jeho přiřazené zkušební číslo by již nebylo znovu použito. K definitivnímu systematickému odslepení došlo až po dokončení statistické analýzy.

Chirurgická technika je standardizovaná a byla popsána již dříve (34). Žádné další manipulace (jako je např. užití fibrinového lepidla nebo vkládání celulózových sítěk) nebyly povoleny. Po dobu 3 hodin po zákroku byli pacienti obou skupin sledováni na dospávací jednotce. Po návratu na standardní oddělení jim byly odebrány vzorky krve. Od následujícího dne zahájili všichni pacienti mobilizaci z lůžka a příjem pevné stravy. Byl hodnocen objem tekutin v drénu, a pokud nepřesáhl 200 ml za 24 h, byl drén extrahován. Při vyšších odpadech do drénu jsme plánovali provést vyšetření tekutiny z drénu na hladinu kreatininu. Urinózní leak by byl verifikován buď hladinou kreatininu v drénu > 500 µmol/l (35) nebo cystograficky. Takové pacienty jsme také plánovali z hodnocení vyřadit. Druhý pooperační den byli pacienti propuštěni do domácího ošetřování se zavedeným permanentním močovým katetrem. K ambulantní extrakci katetru, kožních stehů, ultrazvukovému vyšetření podbřišku k vyloučení pooperačního hematomu v pánvi a studijním odběrům krve se pacienti dostavili sedmý pooperační den. Tři měsíce po zákroku se proběhla kontrolní návštěva, při které se hodnotila aktuální hladina prostatického specifického antigenu (PSA), úroveň kontinence moče, erektilní dysfunkce a případný výskyt a závažnosti komplikací v pooperačním období. Po dokončení všech studijních úkonů u 200 pacientů byla provedena statistická analýza a soubor byl odslepen.

Stupeň	Definice
Doba hospitalizace	Doba od přijetí do propuštění včetně rehospitalizací
Konzolový čas	Doba aktivity operátora za konzolí (minuty)
Pooperační krvácení	Přítomnost krve v tekutině z drénu nebo hematoma na UZ
Urinózní leak	Hladina kreatininu v tekutině v drénu > 500 µmol/l, cystograficky
Lymforrhea	Hladina kreatininu < 500 µmol/l při výdeji z drénu > 200 ml
Tekutinová kolekce	Ultrazvukově potvrzená ≥ 3 cm a > 5 cm
Symptomatický fluidotorax	Tekutina v pleurální dutině s pojená s dušností
Infarkt myokardu	Zvýšení CK–MB a troponinu v séru a změny na EKG
Pneumonie	Změny na RTG plic a systémová známky zánětu
Akutní selhání ledvin	Sérová hladina kreatinin > 300 µmol/l a / nebo nutnost hemodialýzy
Ranná infekce	Infekční komplikace při hojení po operaci
Močová infekce	Zánětlivý nález v moči vyžadující antibiotickou léčbu

Tabulka 2 – Klinické parametry a pooperační komplikace pro analýzu (CK–MB – myokardiální izoenzym kreatin kinázy; EKG – elektrokardiogram; RTG – rentgenové vyšetření).

Protokol studie byl vypracován s využitím doporučených postupů CONSORT (36) a SPIRIT (37) (Tab.3)

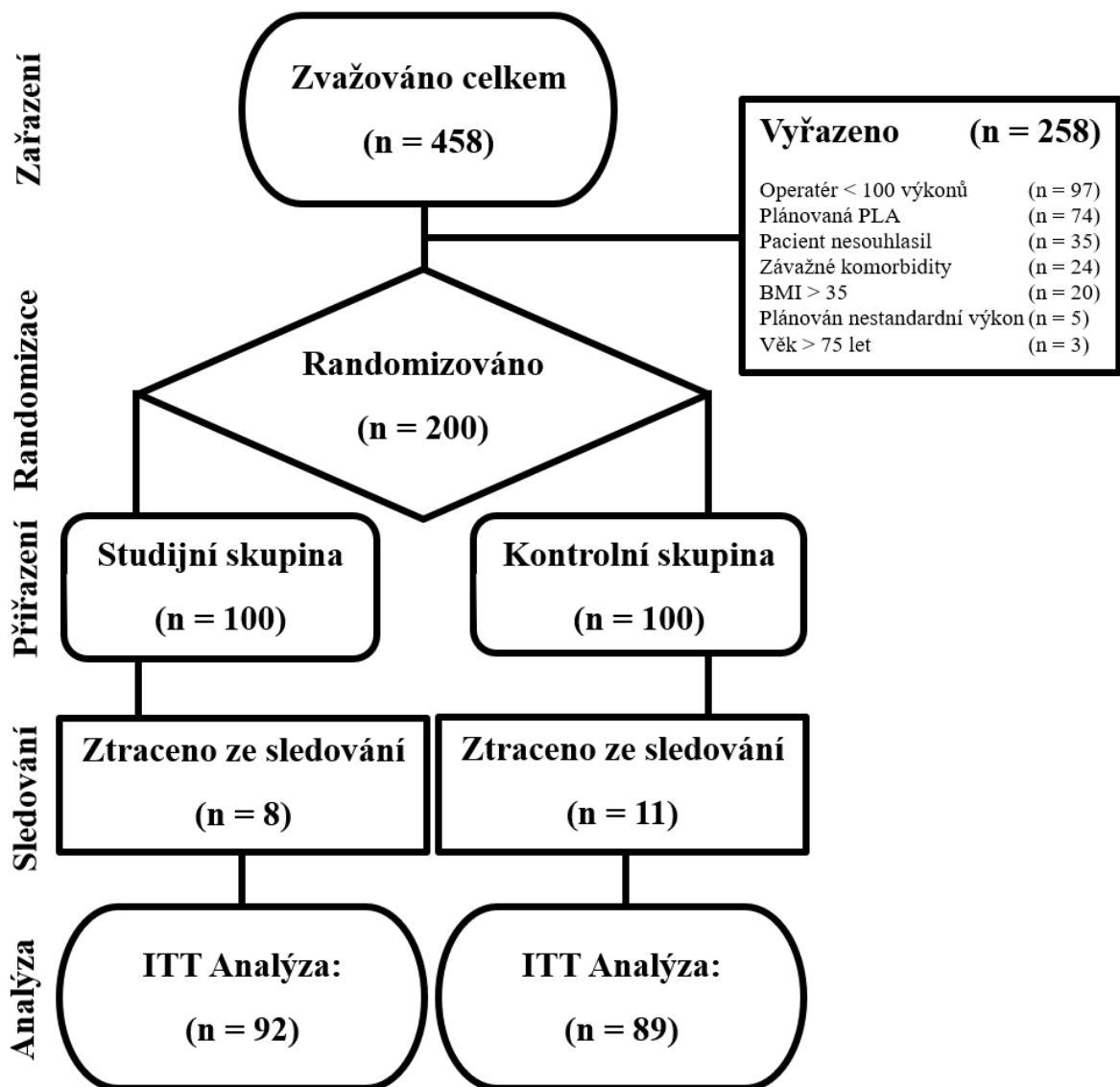
ČASOVÝ ÚDAJ	STUDIJNÍ OBDOBÍ							
	Screening	Zařazení	Studijní léčba	Sledování				
	t ₋₂	t ₋₁	t ₀	t ₁	t ₂	t ₃	t ₄	t ₅
ZAŘAZENÍ								
Anamnéza (včetně farmakologické)	x							
Kritéria způsobilosti	x							
Informování pacienta o protokolu studie	x							
Podpis informovaného souhlasu	x							
PŘÍRAZENÍ KE SKUPINĚ		x						
INTERVENCE								
Skupina 1			x					
Skupina 2			x					
VYŠETŘENÍ								
Fyzikální vyšetření	x			x	x	x	x	x
Laboratorní testy								
- Hb a kreatinin			x	x	x	x	x	
- PSA								x
Množství tekutiny v drénu					x	x		
Ultrazvuk břicha							x	
Kontrola nežádoucího účinku			x	x	x	x	x	x
Kontrola výskytu komplikace			x	x	x	x	x	x
Kontrola compliance			x	x	x	x	x	x
Kontrola kritérií pro vyřazení ze studie			x	x	x	x	x	x

Tabulka 3 – Plán studijních činností podle doporučených postupů SPIRIT pro randomizovanou studii (t₋₂ – období 14–1 den před výkonem; t₋₁ – jeden den před výkonem; t₀ – začátek operace; t₁ – 3–6 h po výkonu; t₂ – první pooperační den; t₃ – druhý pooperační den; t₄ – sedmý pooperační den; t₅ – tři měsíce po výkonu).

Pacienti byli analyzováni jako randomizovaní podle principu intention-to-treat (ITT). Zásada intention-to-treat znamená, že analýza zahrnuje všechny randomizované pacienty. Odchytky od protokolu byly hodnoceny jako závažné nebo méně závažné. Pacienti se závažnými odchylkami byli z analýzy vyloučeni. Ke statistické analýze rozdílu v poklesu hemoglobinu v absolutních hodnotách, procentuálně i vztažené k hodnotám kreatininu jsme použili Mann-Whitneyův pořadový test. Pomocí Chí-kvadrát testu jsme hodnotili vstupní Gleasonovo skóre (iGS) jako indikátor agresivity karcinomu. Pro hodnocení hmotnosti prostaty, konzolového času a vstupní hodnoty PSA (iPSA) jako indikátoru pokročilosti onemocnění jsme použili Mann-Whitneyův pořadový test. Pro hodnocení BMI pak dvou výběrový t-test, který připouští nerovnoměrný rozptyl. Pozitivní chirurgické okraje, definitivní Gleasonovo skóre, změna Gleasonova skóre oproti vstupní hodnotě, hodnota PSA po 3 měsících od výkonu a erektilní dysfunkce byla hodnocena pomocí Fisherova exaktního testu, stupně inkontinence moče po výkonu pomocí rozšířeného Fisherova testu. P-hodnota < 0,05 byla považována za statisticky významnou. Statistické analýzy byly provedeny pomocí PASS 14 Power Analysis and Sample Size Software (2015). NCSS, LLC. Kaysville, Utah, USA, ncss.com/software/pass.

4.4. Výsledky

Během sledovaného období (únor 2021 – duben 2022) bylo na našem pracovišti provedeno 458 roboticky asistovaných radikálních prostatektomií. U všech těchto pacientů byl proveden skrínink pro zařazení do studie. U 258 z nich nebyla splněna vstupní kritéria a nebyli proto zařazení do studie. Do studie jsme postupně zařadili plánovaných 200 pacientů, kteří byli následně podle randomizačního klíče zaslepeně rozděleni do dvou skupin (studijní a kontrolní) v poměru 1 : 1. V průběhu sledování pak bylo pro závažné odchylky od protokolu vyřazeno 8 pacientů ze studijní a 11 pacientů z kontrolní skupiny (Obr. 1) (36).



Obrázek 1 – Schéma studie RARPEX dle doporučených postupů CONSORT.

Při hodnocení obecných vstupních charakteristik obou skupin jsme nenalezli statisticky významné rozdíly u vstupního Gleasonova skóre, vstupní hodnoty PSA ani BMI pacienta. U věku pacienta statisticky významný rozdíl nalezen byl. U obou skupin však byla horní hranice věku 75 let. Do této věkové hranice je riziko tromboembolické příhody vzhledem k věku srovnatelné. Z tohoto titulu rozdíl mezi skupinami nepovažujeme za klinicky významný. Mezi oběma skupinami jsme nezjistili statisticky významný rozdíl ani v konzolovém čase, či hmotnosti operované prostaty. U jednotlivých operatérů nebyly prokázány rozdíly mezi skupinami v odhadovaných perioperačních krevních ztrátách ani v odhadovaných perioperačních ztrátách vztažených na gram odstraněné prostaty. Ani rozdělení pacientů mezi operatéry se v obou skupinách významně nelišilo.

Při srovnávání poklesu hemoglobinu mezi skupinami byl nalezen statisticky významný rozdíl ve všech provedených měřeních s maximem druhý pooperační den. V absolutních číslech (Tab. 4; Graf 1) i procentuálně (Tab. 5).

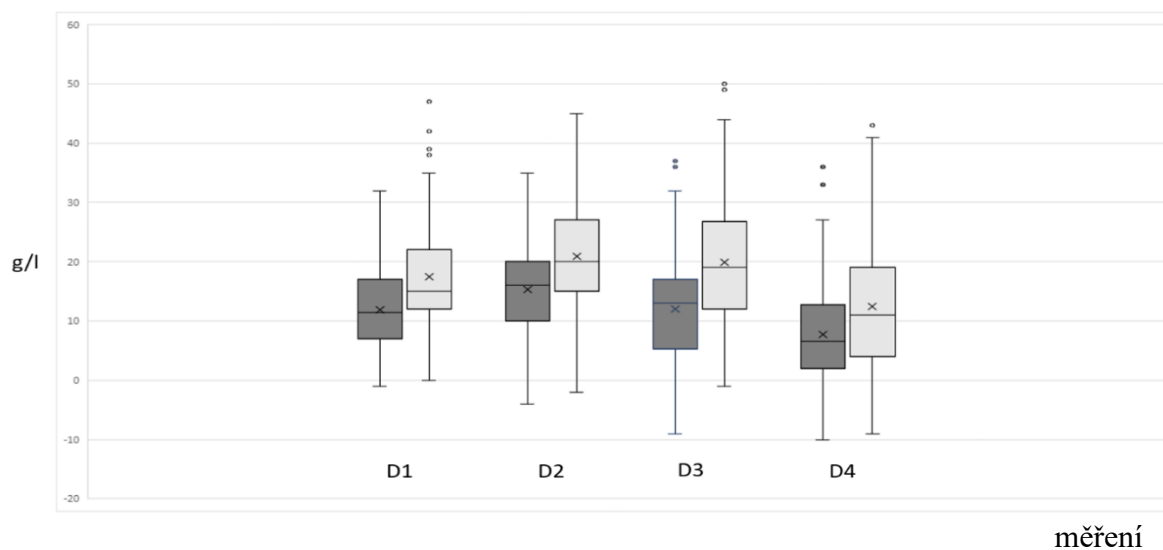
	Studijní skupina (g/l) Medián (min.; max.)	Kontrolní skupina (g/l) Medián (min.; max.)	Statistická signifikance p hodnota
D1 (Hb _{t1} – Hb _{t0})	11,5 (-1; 32)	15 (0; 47)	0,000011
D2 (Hb _{t2} – Hb _{t0})	16 (-4; 35)	20 (-2; 45)	0,000088
D3 (Hb _{t3} – Hb _{t0})	13 (-9; 37)	19 (-1; 50)	0,000001
D4 (Hb _{t4} – Hb _{t0})	6,5 (-10; 36)	11 (-9; 43)	0,002421

Tabulka 4 – Srovnání poklesu hemoglobinu (v jednotlivých časech t₁, t₂, t₃, t₄, oproti vstupní hodnotě t₀ pomocí Mannova-Whitneyova U testu).

	Studijní skupina Průměr (Standardní odchylka)	Kontrolní skupina Průměr (Standardní odchylka)	Statistická signifikance p hodnota
D1	7,8 (4,5)	11,7 (5,4)	0,000004
D2	10,2 (5,1)	13,9 (5,9)	0,00006
D3	7,9 (5,7)	13,2 (7,0)	0,000001
D4	5,0 (5,8)	8,3 (7,2)	0,002371

Tabulka 5 – Srovnání procentuálního poklesu hemoglobinu v časech t₁ (D1), t₂ (D2), t₃ (D3), t₄ (D4) pomocí Mannova-Whitneyova U testu.

hemoglobin



Graf 1 – Rozdíly hladin hemoglobinu v jednotlivých měření (tmavě – studijní skupina; světle – kontrolní skupina).

K vyloučení zkreslení hladiny hemoglobinu vlivem nestejného příjmu a výdeje tekutin v předoperačním perioperačním a pooperačním období byly stanovovány hladiny kreatininu v jednotlivých časech. Předpokládali jsme, že poměr hladiny hemoglobinu ku hladině kreatininu by měl být teoreticky stejný ve všech měřeních. Podle poměru hladin kreatininu v daných časech byla vypočtena teoretická hodnota hemoglobinu a rozdíl mezi skutečnou a teoretickou hodnotou byl porovnáván mezi skupinami. Statisticky signifikantní rozdíl však nalezen nebyl.

U žádného pacienta zařazeného do studie nebyl zaznamenán urinózní leak v bezprostředním pooperačním období (do sedmého pooperačního dne).

Při hodnocení onkologických výsledků nebyl nalezen statisticky významný rozdíl mezi skupinami. Hodnotili jsme výskyt pozitivních chirurgických okrajů (PSM), jednotlivých stupňů Gleasonova skóre, jeho vývoj oproti vstupní hodnotě a hodnotu PSA 3 měsíce po operaci.

Při srovnání funkčních výsledků nebyl nalezen významný rozdíl při hodnocení zachování erekce po výkonu. Při hodnocení kontinence moče ale vykazovali pacienti ze studijní skupiny významně lepší výsledky (Tab. 6).

	Studijní skupina n (%)	Kontrolní skupina n (%)	Statistická signifikance p hodnota
Zachovaná erekce	12 (13)	18 (20,2)	0,232 [†]
Inkontinence			0,001 ^{††}
0–1 vložky / 24h	67 (72,8)	41 (46,1)	
2–3 vložky / 24h	15 (16,3)	33 (37,1)	
4–5 vložek / 24h	10 (5,5)	14 (15,7)	
> 5 vložek / 24h	0	1 (1,1)	

Tabulka 6 – Srovnání funkčních výsledků (Zachovalé erekce pomocí Fisherova exaktního testu[†] a stresové inkontinence moče pomocí rozšířeného Fisherova exaktního testu^{††}).

Všichni pacienti byli sledováni minimálně 3 měsíce po zákroku. Pooperační komplikace byly zaznamenány a hodnoceny podle závažnosti v souladu s klasifikací podle Clavien-Dindo (38). U žádného pacienta zařazeného do studie nebyla podána krevní transfuze. Nebyla zaznamenána žádná ischemická nebo tromboembolická příhoda, pneumonie nebo akutní selhání ledvin. Neprokázali jsme ani urinózní leak v bezprostředním pooperačním období (do sedmého pooperačního dne). Pouze u jednoho pacienta ze studijní skupiny bylo třeba zavést ureterální stent pro drobnou lézi distálního močového 6 týdnů po operaci.

	Studijní skupina n (%)	Kontrolní skupina n (%)	Statistická signifikance p hodnota
GI hematom < 5cm	3 (3,3)	7 (7,9)	
GII celkem	9 (9,8)	7 (7,9)	
hematom > 5cm	0	4 (4,5)	
tromboembolie	0	1 (1,1)	
močový infekce	5 (5,4)	1 (1,1)	
ranná infekce	2 (2,2)	1 (1,1)	
retence moče	2 (2,2)	0	
GIII léze močového	1 (1,1)	0	
Celkem	13 (14,1)	14 (15,7)	0,763

Tabulka 16 – Srovnání komplikací podle klasifikace Clavien-Dindo (pomocí Chi-kvadrát testu).

4.5. Diskuse

Naší snahou byla co největší homogenita souboru, abychom odlišili efekt kyseliny tranexamové od zkreslujících vlivů. Ze studie jsme vyloučili pacienty s vyšším rizikem tromboembolické příhody (věk > 75 let. BMI > 35, historie TEN), potenciální poruchou eliminace kyseliny tranexamové (chronická renální insuficience), případně poruchou hematoencefalické bariéry (věk > 75 let). Po splnění vstupních kritérií byli pacienti přiřazováni do skupin náhodně. Horní věková hranice byla pro obě skupiny stanovena stejně. Při srovnání věku však mezi skupinami byl nalezen statisticky významný rozdíl (v průměru 2 roky). Z hlediska rizika výskytu tromboembolické příhody považujeme tento rozdíl za klinicky nevýznamný. Nelze však vyloučit podíl na rychlosti návratu kontinence (viz níže).

Stále se diskutuje o optimálním načasování (*single shot* před výkonem, kontinuální nebo intermitentní pokračující režim) a dávce profylaktického užití kyseliny tranexamové. V gynekologii byl prokázán lepší efekt dávky 15 mg/kg oproti dávce 10 mg/kg (39). Nevýhodou opakovaných dávek je nestejněměrná hladina kyseliny tranexamové v krvi, což vede k nepředvídatelné koagulopatii (40). U vyšších koncentrací bylo popsáno vyšší riziko epileptického záchvatu (41). V pilotní studii byla podávána stejná dávka pro různé BMI. Nestejná plazmatická koncentrace (10–20 mg/kg) mohla výsledky zkreslit. Proto jsme se rozhodli upravit dávku pro pacienta tak, aby odpovídala plazmatické koncentraci léku 20 mg/kg.

Krvácení je jednou z nejzávažnějších komplikací a hlavní příčina úmrtí u pacientů po operaci. Nejinak je tomu i u robotické radikální prostatektomie. Na druhou stranu je ale u pacientů operovaných po nádorové onemocnění zvýšené riziko tromboembolické příhody. V této situaci je třeba hledat možnosti efektivního, ale i zároveň bezpečného snížení rizika krvácení. Robotem asistovaný přístup sám o sobě tento požadavek splňuje. Přesto je třeba dále hledat nové možnosti. Vizuální hodnocení je nejčastější, ale zároveň nejméně spolehlivá metoda odhadu perioperační krevní ztráty. Chirurg má většinou tendenci odhadovanou krevní ztrátu (EBL – estimated blood loss) podceňovat, kdežto anesteziolog ji naopak často EBL nadhodnocuje (42; 43). Objem tekutiny v odsavači je v případě roboticky asistované radikální prostatektomie ovlivněn močí, která vytéká z otevřených močových cest v průběhu výkonu v různé intenzitě (podle aktuální diurézy) a po různě dlouhou dobu. Další příčinou zkreslení může být různá lymfatická sekrece díky různé míře poškození tkání. Proto jsme se zaměřili na pokles hladiny hemoglobinu. Pooperační anémie je spojena s významným zvýšením morbidit, 30denní letality a delší dobou hospitalizace (44; 45; 46). Hlavní zdrojem krevních ztrát při roboticky asistované radikální prostatektomii je komplex dorzální žíly. Nezanedbatelně ale může krváčet i oblast hrdla močového měchýře, okolí semenných váčků a pediklů prostaty. Podle naší představy kolující kyselina tranexamová v kombinaci s primárním ošetřením komplexu dorzální žíly na začátku výkonu vytvoří pevnější koagulum v této oblasti. Při preparaci apexu prostaty od komplexu dorzální žíly pak tato oblast méně krvácí. Sníží se tak riziko krvácení hlavního, nikoliv však jediného zdroje.

Snažili jsme se také eliminovat potenciální vliv nestejně hydratace u jednotlivých pacientů. Vypočítali jsme teoretické hodnoty hemoglobinu podle změny hladiny kreatininu v jednotlivých měřeních a tyto pak porovnávali s námi naměřenými hodnotami. Statisticky významný rozdíl jsme však nenalezli. Vysvětlením může být fakt, že hladiny kreatininu sledovaly spíše opačný trend, než tomu bylo u hladin hemoglobinu. Zdá se tak, že náš předpoklad o fixním poměru mezi hladinou hemoglobinu a kreatininu nenaplnil, a proto tyto výpočty pro výše uvedený účel použít nelze.

Chesnut a kol. ve svém retrospektivním hodnocení 3631 pacientů po roboticky asistované radikální prostatektomii zjistil medián poklesu hemoglobinu 4 hodiny po zákroku o 11 g/l a 14 hodin po zákroku o 20 g/l. Nicméně má podle něj samotná hladina hemoglobinu malý vliv na nutnost podání krevních transfuzí (47). V našem souboru byl pokles

hemoglobinu významně menší u pacientů ve studijní skupině. Medián poklesu 4 a 14 h po výkonu byl u studijní 11,5 a 16 g/l, u kontrolní skupiny 15 a 20 g/l. V dalších měřeních docházelo k rychlejšímu návratu hladiny hemoglobinu k původním hodnotám u studijní skupiny. Dosavadní běžnou praxí na našem pracovišti je kontrola krevních odběrů po návratu pacienta po výkonu z dospávací jednotky (3 h po výkonu) a následující den ráno. Z námi získaných prospektivních dat vyplývá, že k největším změnám hemoglobinu dochází první pooperační den ráno. Proto se zdát být bezpečné provádět odběry pouze následující den ráno po výkonu. Při množství prováděných výkonů to může znamenat nezanedbatelnou úlevu pro personál i rozpočet.

Feng ve své práci prokázal nejrychlejší návrat kontinence při ošetření DVC na začátku výkonu při porovnání s ošetřením pomocí stapleru nebo na konci výkonu (48). V našem souboru jsme ošetřovali DVC na začátku výkonu. Po podání kyseliny tranexamové vykazovali pacienti významně nižší stupně stresové inkontinence moče ve srovnání s kontrolní skupinou. Lepší stabilita koagula v oblasti DVC znamená menší krvácení při preparaci apexu prostaty od komplexu dorzální žíly. Lepší přehled pak snižuje riziko poranění svěrače a delší pahýl uretry, které jsou pro rychlost návratu kontinence klíčové. Nelze však zcela vyloučit fakt, že se na těchto výsledcích může částečně podílet i nižší věk pacientů ve studijní skupině.

Onkologické výsledky (výskyt pozitivních chirurgických okrajů a hodnota PSA po 3 měsících od operace) a výskyt erektilní dysfunkce byl v obou skupinách srovnatelný. Tento fakt lze vysvětlit tím, že většina nádorů prostaty se vyskytuje v periferní zóně dorzálně a laterálně a nervy zajišťující erekci probíhají v dorzolaterálních svazcích. V těchto oblastech není efekt kyseliny tranexamové potencován primárním ošetřením potenciálně krvácejících cév, jako je tomu u DVC.

Ve studii jsme nezaznamenali významný rozdíl v počtu (14,1 % vs. 15,7 %) a závažnosti pooperačních komplikací. Většinou se jednalo o méně závažné komplikace, což dokumentuje, jak bezpečným výkonem se robotická radikální prostatektomie stala.

Liu publikoval práci, ve které prokázal nižší tendenci k tvorbě hematomu v případě užití kyseliny tranexamové při operaci ramene (49). Každému pacientovi ve studii bylo proto provedeno ultrazvukové vyšetření pánve k odhalení i klinicky němých hematomů. Naše výsledky potvrdily protektivní efekt profylaktického užití kyseliny tranexamové na tvorbu hematomů v pánvi po roboticky asistované radikální prostatektomii, protože jsme zaznamenali významně nižší incidenci pooperačního hematomu v pánvi ve studijní skupině (3,3 %) oproti skupině kontrolní (12,4 %).

Díky antifibrinolytickému účinku kyseliny tranexamové panuje největší obava z potenciálního zvýšení rizika rozvoje tromboembolické příhody. Otevřená varianta má významně vyšší riziko tromboembolických příhod (1,0–15,7 %) ve srovnání s robotickým (0,2–3,7 %) a laparoskopickým přístupem (0,4–6,0 %) (50). V naší studii jsme zaznamenali v průběhu tří měsíců po operaci pouze jediný případ hluboké žilní trombózy v kontrolní skupině (0,55 %). Při tak nízké incidenci není náš soubor dostatečně robustní. Výsledky byly navíc oproti běžné populaci nepochybně ovlivněny faktem, že jsme ze studie vyloučili pacienty s vysokým rizikem tromboembolické příhody (BMI > 35, věk > 75 let, anamnéza TEN v posledních 6 měsících). Proto není možné učinit obecný závěr ohledně bezpečnosti profylaktického užití kyseliny tranexamové při robotické radikální prostatektomii.

4.6. Závěr

Ve studii RARPEX jsme prokázali pozitivní vliv profylaktického podání kyseliny tranexamové při roboticky asistované radikální prostatektomii na pokles hemoglobinu (byť nedosáhla námi stanovené hladiny klinické významnosti), rozvoj hematomu v pánvi v pooperačním období a rychlost návratu kontinence. Studie také přinesla data pro možnou

úpravu zavedené praxe na našem pracovišti při sledování krevního obrazu v pooperačním období.

Navzdory obrovskému rozvoji techniky roboticky asistované radikální prostatektomie za posledních 25 let, je stále třeba hledat možnosti zlepšení. Sotva se ale v blízké budoucnosti objeví podobný *game-changer*, jako bylo představení robotického systému. Proto je nutné se zaměřit na kombinaci drobných zlepšení, jako je tomu například u jednotlivých doporučení ERAS (Early Recovery After Surgery) protokolu (51). Každé z původních 22 doporučení (např. předoperační nutriční screening a příprava, příprava střeva, doba lačnění, prevence tromboembolických příhod, antibiotická profylaxe, dekolonizace, minimálně invazivní přístup, prevence hypotermie, střevní prokinetika a další) samo o sobě pooperační výsledky významně nezlepšuje. Dohromady (při dostatečné adherenci > 80 %) ale přináší hmatatelný benefit v podobě poklesu počtu a závažnosti komplikací, zkrácení doby pobytu na JIP a celkové doby hospitalizace. Profylaktické užití kyseliny tranexamové na začátku roboticky asistované prostatektomie by mohlo být dalším střípkem této mozaiky. Tato strategie malých změn by mohla mít ze systémového pohledu velký význam, protože ji lze poskytnout snadno, při nízkých nákladech a na populační úrovni (52).

5. Literatura

1. Ramai D, Zakhia K, Etienne D, Reddy M. Philipp Bozzini (1773–1809): The earliest description of endoscopy. *Journal of Medical Biography*. 2018;vol. 26(issue 2):137-141.
2. Léger P. Antonin Jean Desormeaux. *Progrès en Urologie*. 2004;14(6):1231-8.
3. SPANER S, WARNOCK G. A Brief History of Endoscopy, Laparoscopy, and Laparoscopic Surgery. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques*. 1997;vol. 7(issue 6):369-373.
4. Kelling G. Die Tamponade der Bauchhöhle mit Luft zur Stillung lebensgefährlicher Intestinalblutungen. *Münch Med Wochenschr*. 1901;48(1):1480–1483; 1535–1538.
5. Jacobeus H. Zur die Möglichkeit die Zystoskopie bei Untersuchung seroser Hohlungen anzuwenden. *Münch Med Wochenschr*. 1910;57(1):2090-2092.
6. Semm K. Endoscopic Appendectomy. *Endoscopy*. 1983;vol. 15(issue 02):59-64.
7. Ferlay J, Colombet M, Mery L, Pineros M, Znaor A, Soerjomataram I. Global cancer observatory: cancer tomorrow.. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2020.
8. Culp M, Soerjomataram I, Efstathiou J, Bray F, Jemal A. Recent Global Patterns in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. *European Urology*. 2020;vol. 77(issue 1):38-52.
9. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, 2018. Novotvary. Praha: ÚZIS; 2018.
10. Hayes J, Barry M. Screening for Prostate Cancer With the Prostate-Specific Antigen Test. *JAMA*. 2014;vol. 311(issue 11).
11. Etzioni R, Gulati R. Recent Trends in PSA Testing and Prostate Cancer Incidence. *JAMA Oncology*. 2016;vol. 2(issue 7).
12. Hugosson J, Roobol M, Månsson M, Tammela T, Zappa M, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Carlsson S, Talala K, Lilja H, Denis L, Recker F, Paez A, Puliti D, Villers A, Rebillard X, Kilpeläinen T, Stenman U, Godtman R, Stinesen Kollberg K, Moss S, Kujala P, Taari K, Huber A, van der Kwast T, Heijnsdijk E, Bangma C, De Koning H,

- Schröder F, Auvinen A. A 16-yr Follow-up of the European Randomized study of Screening for Prostate Cancer. *European Urology*. 2019;vol. 76(issue 1):43-51.
13. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *The Lancet*. 2012;vol. 380(issue 9855):1778-1786.
 14. Stamey T, Yang N, Hay A, McNeal J, Freiha F, Redwine E. Prostate-Specific Antigen as a Serum Marker for Adenocarcinoma of the Prostate. *New England Journal of Medicine*. 1987;vol. 317(issue 15):909-916.
 15. Carvalhal G, Smith D, Mager D, Ramos C, Catalona W. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng/ml or less. *J Urol*. 1999;161(3):835-839.
 16. Merriel S, Pocock L, Gilbert E, Creavin S, Walter F, Spencer A, Hamilton W. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of prostate-specific antigen (PSA) for the detection of prostate cancer in symptomatic patients. *BMC Medicine*. 2022;vol. 20(issue 1):336-342.
 17. Bruinsma S, Roobol M, Carroll P, Klotz L, Pickles T, Moore C, Gnanapragasam V, Villers A, Rannikko A, Valdagni R, Frydenberg M, Kakehi Y, Filson C, Bangma C. Semantics in active surveillance for men with localized prostate cancer — results of a modified Delphi consensus procedure. *Nature Reviews Urology*. 2017;vol. 14(issue 5):312-322.
 18. Gray P, Paly J, Yeap B, Sanda M, Sandler H, Michalski J, Talcott J, Coen J, Hamstra D, Shipley W, Hahn S, Zietman A, Bekelman J, Efstathiou J. Patient-reported outcomes after 3-dimensional conformal, intensity-modulated, or proton beam radiotherapy for localized prostate cancer. *Cancer*. 2013;vol. 119(issue 9):1729-1735.
 19. Goldin G. Intensity-Modulated Radiation Therapy, Proton Therapy, or Conformal Radiation Therapy and Morbidity and Disease Control in Localized Prostate Cancer. *JAMA*. 2012;vol. 307(issue 15):125-131.
 20. Young H. The Early Diagnosis and Radical Cure of Carcinoma of the Prostate: Being a Study of 40 Cases and Presentation of a Radical Operation which was Carried Out in Four Cases. *Journal of Urology*. 2002;vol. 168(issue 3):914-921.
 21. Millin T. RETROPUBIC PROSTATECTOMY A NEW EXTRAVESICAL TECHNIQUE. *The Lancet*. 1945;vol. 246(issue 6379):693-696.
 22. Walsh P, Donker P. Impotence Following Radical Prostatectomy: Insight Into Etiology and Prevention. *Journal of Urology*. 1982;vol. 128(issue 3):492-497.
 23. Raboy A, Ferzli G, Albert P. Initial experience with extraperitoneal endoscopic radical retropubic prostatectomy. *Urology*. 1997;vol. 50(issue 6):849-853.
 24. GUILLONNEAU B, VALLANCIEN G. LAPAROSCOPIC RADICAL PROSTATECTOMY: THE MONTSOURIS TECHNIQUE. *Journal of Urology*. 2000 ;vol. 163(issue 6):1643-1649.
 25. ABOU C, HOZNEK A, SALOMON L, OLSSON L, LOBONTIU A, SAINT F, CICCIO A, ANTIPHON P, CHOPIN D. LAPAROSCOPIC RADICAL PROSTATECTOMY WITH A REMOTE CONTROLLED ROBOT. *The Journal of Urology*. 2001;6(165):1964-1966.
 26. Binder J, Kramer W. Robotically-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *BJU International*. 2001;vol. 87(issue 4):408-410.
 27. MENON M, TEWARI A, PEABODY J. Vattikuti Institute Prostatectomy: Technique. *Journal of Urology*. 2003;vol. 169(issue 6):2289-2292.

28. Erstad B. Systemic Hemostatic Medications for Reducing Surgical Blood Loss. *Annals of Pharmacotherapy*. 2001;vol. 35(7-8):925-934.
29. Rannikko A, Pétas A, Taari K. Tranexamic acid in control of primary hemorrhage during transurethral prostatectomy. *Urology*. 2004;vol. 64(issue 5):955-958.
30. Kumsar Ş, Dirim A, Toksöz S, Sağlam H, Adsan Ö. BPH Tranexamic acid decreases blood loss during transurethral resection of the prostate (TUR-P). *Central European Journal of Urology*. 2011;vol. 64:156-158.
31. Crescenti A, Borghi G, Bignami E, Bertarelli G, Landoni G, Casiraghi G, Briganti A, Montorsi F, Rigatti P, Zangrillo A. Intraoperative use of tranexamic acid to reduce transfusion rate in patients undergoing radical retropubic prostatectomy: double blind, randomised, placebo controlled trial. *BMJ*. 2011;vol. 343:5701-5701.
32. Balík M, Košina J, Hušek P, Broďák M, Čečka F. Safety and Efficacy of Using Tranexamic Acid at the Beginning of Robotic-Assisted Radical Prostatectomy in a Double-Blind Prospective Randomized Pilot Study. *Acta Med*. 2020;2020(64):176-182.
33. Balik M, Kosina J, Husek P, Pacovsky J, Brodak M, Cecka F. Can the prophylactic administration of tranexamic acid reduce the blood loss after robotic-assisted radical prostatectomy? Robotic Assisted Radical Prostatectomy with tranEXamic acid (RARPEX): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2022;vol. 23(issue 1):258-269.
34. Martini A, Tewari A. Anatomic robotic prostatectomy: current best practice. *Therapeutic Advances in Urology*. 2019;vol. 11:89-92.
35. Pacovský J, Hušek P, Balík M, Louda M, Košina J, Navrátil P. Biochemic evidence of the presence of urine in a drain following surgery. *Rozhl Chir*. 2011;2011(90):478-81.
36. Schulz K, Altman D, Moher D. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 2010;vol. 340:332-335.
37. Chan A, Tetzlaff J, Gotzsche P, Altman D, Mann H, Berlin J, Dickersin K, Hrobjartsson A, Schulz K, Parulekar W, Krleza-Jeric K, Laupacis A, Moher D. SPIRIT 2013 explanation and elaboration: guidance for protocols of clinical trials. *BMJ*. 2013;vol. 346:7586-7589.
38. Dindo D, Demartines N, Clavien P. Classification of Surgical Complications. *Annals of Surgery*. 2004;vol. 240(issue 2):205-213.
39. Goswami U, Sarangi S, Gupta S, Babbar S. Comparative evaluation of two doses of tranexamic acid used prophylactically in anemic parturients for lower segment cesarean section: A double-blind randomized case control prospective trial. *Saudi Journal of Anaesthesia*. 2013;vol. 7(issue 4):150-155.
40. Prasad R, Patki A, Padhy S, Ramchandran G. Single intravenous bolus versus perioperative continuous infusion of tranexamic acid to reduce blood loss in abdominal oncosurgical procedures: A prospective randomized double-blind clinical study. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*. 2018;vol. 34(issue 4):211-216.
41. Montes F, Pardo D, Carreño M, Arciniegas C, Dennis R, Umaña J. Risk factors associated with postoperative seizures in patients undergoing cardiac surgery who received tranexamic acid: A case-control study. *Annals of Cardiac Anaesthesia*. 2012;vol. 15(issue 1):125-128.
42. Rothermel L, Lipman J. Estimation of blood loss is inaccurate and unreliable. *Surgery*. 2016;vol. 160(issue 4):946-953.

43. Saoud F, Stone A, Nutter A, Hankins G, Saade G, Saad A. Validation of a new method to assess estimated blood loss in the obstetric population undergoing cesarean delivery. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2019;vol. 221(issue 3):267-273.
44. Musallam K, Tamim H, Richards T, Spahn D, Rosendaal F, Habbal A, Khreiss M, Dahdaleh F, Khavandi K, Sfeir P, Soweid A, Hoballah J, Taher A, Jamali F. Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2011;vol. 378(issue 9800):1396-1407.
45. Simões C, Carmona M, Hajjar L, Vincent J, Landoni G, Belletti A, Vieira J, de Almeida J, de Almeida E, Ribeiro U, Kauling A, Tutyia C, Tamaoki L, Fukushima J, Auler J. Predictors of major complications after elective abdominal surgery in cancer patients. *BMC Anesthesiology*. 2018;vol. 18(issue 1):254-260.
46. Miles L, Larsen T, Bailey M, Burbury K, Story D, Bellomo R. Borderline anaemia and postoperative outcome in women undergoing major abdominal surgery: a retrospective cohort study. *Anaesthesia*. 2020;vol. 75(issue 2):210-217.
47. Chesnut G, Benfante N, Barham D, Dean L, Tin A, Sjoberg D, Scardino P, Eastham J, Ehdaie B, Coleman J, Donahue T, Touijer K, Laudone V. Routine Postoperative Hemoglobin Assessment Poorly Predicts Transfusion Requirement among Patients Undergoing Minimally Invasive Radical Prostatectomy. *Urology Practice*. 2020;vol. 7(issue 4):299-304.
48. Feng T, Heulitt G, Lee J, Liao M, Li H, Porter J. Randomised comparison of techniques for control of the dorsal venous complex during robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *BJU International*. 2020;vol. 126(issue 5):586-594.
49. Liu Y, Hong C, Hsu K, Kuan F, Chen Y, Yeh M, Su W. Intravenous Administration of Tranexamic Acid Significantly Improved Clarity of the Visual Field in Arthroscopic Shoulder Surgery. A Prospective, Double-Blind, and Randomized Controlled Trial. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery*. 2020;vol. 36(issue 3):640-647.
50. Tikkinen K, Craigie S, Agarwal A, Violette P, Novara G, Cartwright R, Naspro R, Siemieniuk R, Ali B, Eryuzlu L, Geraci J, Winkup J, Yoo D, Gould M, Sandset P, Guyatt G. Procedure-specific Risks of Thrombosis and Bleeding in Urological Cancer Surgery: Systematic Review and Meta-analysis. *European Urology*. 2018;vol. 73(issue 2):242-251.
51. Ljungqvist O, Scott M, Fearon K. Enhanced Recovery After Surgery. *JAMA Surgery*. 2017;vol. 152(issue 3):154-163.
52. Wolfenden L, Foy R, Presseau J, Grimshaw J, Ivers N, Powell B, Taljaard M, Wiggers J, Sutherland R, Nathan N, Williams C, Kingsland M, Milat A, Hodder R, Yoong S. Designing and undertaking randomised implementation trials: guide for researchers. *BMJ*. 2021;vol.66:334-338.

6. **Publikační aktivita**

a) **původní vědecké práce v impaktovaném časopise**

- Brodak M, Orhalmi J, Kosina J, **Balik M**, Pacovsky J. - Laparoscopic radical prostatectomy and resection of rectum performed together: first experience, *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*. 2015 Sep;10(3):442-4, **IF 0,920**
- Dvorak P, Hoffmann P, **Balik M**, Hoffmannova M, Kopecky J, Dvorakova R, Nova M. - Percutaneous biopsy of retroperitoneal lesions - 10-year experience of a single centre. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2019 Jun 17. doi: 10.5507/bp.2019.028 **IF 1,245**
- Miroslav Fajfr, **Michal Balik**, Eva Cermakova and Pavel Bostik – Effective Treatment for Uncomplicated Urinary Tract Infections with Oral Fosfomycin, Single Center Four Year Retrospective Study. *Antibiotics* 2020, 9(8), 511; doi:10.3390/antibiotics9080511 **IF 4,639**
- Hoffmann P, **Balik M**, Hoffmannova M, Spacek J, Vanasek J, Rezac A, Dvorak P. Long-term experience with percutaneous biopsies of pelvic lesions using CT guidance. *Sci Prog*. 2021 Oct;104(4):368504211058555. doi: 10.1177/00368504211058555. PMID: 34918561. **IF 2,774**

b) **ostatní práce v impaktovaném časopise (přehledové, metodické, kazuistické)**

- Dergel M, **Balik M**, Pacovsky J, Vobornik M, Mandak J, Laco J. Solitary metastasis of clear cell renal cell carcinoma in sternum diagnosed unexpectedly during cardiac surgery – A rare but potentially fatal trap. *Urol Case Rep*. 2021 May 28; 38:101730. doi: 10.1016/j.eucr.2021.101730. PMID: 34136359; PMCID: PMC8181793. **IF 0,53**
- **Balik M**, Kosina J, Husek P, Pacovsky J, Brodak M, Cecka F. Can the prophylactic administration of tranexamic acid reduce the blood loss after robotic-assisted radical prostatectomy? *Robotic Assisted Radical Prostatectomy with tranEXamic acid (RARPEX): study protocol for a randomized controlled trial*. *Trials*. 2022 Jun 18;23(1):508. doi: 10.1186/s13063-022-06447-x. PMID: 35717263. **IF 2,36**

c) **původní vědecké práce v recenzovaném neimpaktovaném časopise**

- **Balik Michal**, Zoul Zdeněk, Petera Jiří, Pacovský Jaroslav, Brod'ák Miloš – Výsledky léčby retroperitoneálních sarkomů a jejich hlavní rizika, *Ces Urol* 2011, 15(2):113-119
- Pacovský J, Husek P, **Balik M**, Louda M, Kosina J, Navrátil P, Brod'ák M. - Biochemic evidence of the presence of urine in a drain following surgery, *Rozhl Chir*. 2011 Aug;90(8):478-81. Czech.
- Brod'ák Miloš, Košina Josef, **Balik Michal**, Hušek Petr, Holub Lukáš, Pacovský Jaroslav – První zkušenosti s novým jednostranně osnatým stehem V-Loc při laparoskopické radikální prostatektomii, *Ces Urol* 2012, 16(3):157-162
- Brod'ák Miloš, Košina Josef, Hušek Petr, **Balik Michal**, Holub Lukáš, Louda Miloslav, Pacovský Jaroslav – Srovnání laparoskopické a retropubické radikální prostatektomie – zkušenosti z jednoho centra, *Ces Urol* 2012, 16(4):222-229
- Košina Josef, **Balik Michal**, Holub Lukáš, Hušek Petr, Pacovský Jaroslav, Brod'ák Miloš – Extra-anatomické stenty jako alternativa nefrostomie, *Ces Urol* 2015, 19(3):188-193
- **Balik Michal**, Hušek Petr, Holub Lukáš, Košina Josef, Brod'ák Miloš – Laparoskopická cystektomie – první zkušenosti, *Ces Urol* 2015, 19(3):194-200
- Brod'ák Miloš, Košina Josef, Holub Lukáš, Hušek Petr, **Balik Michal**, Pacovský Jaroslav – Nový extra-anatomický stent Detour, první zkušenosti s jeho zavedením, *Urol. praxi*, 2016; 17(2): 91-93

- Miloš Broďák, Josef Košina, **Michal Balík**, Lukáš Holub, Jaroslav Pacovský, Petr Hušek – Robotem asistovaná radikální prostatektomie, zkušenosti po provedení prvních 50 operací – Urol. praxi. 2017;18(3):129-132 | DOI: 10.36290/uro.2017.031
- **Balík Michal**, Pacovský Jaroslav, Broďák Miloš, Žemličková Helena – Rizika nechinolonové profylaxe u biopsie prostaty, Urol. Praxi, 2018; 19(1): 20-22
- **Balík M**, Košina J, Hušek P, Broďák M, Čečka F. Safety and Efficacy of Using Tranexamic Acid at the Beginning of Robotic-Assisted Radical Prostatectomy in a Double-Blind Prospective Randomized Pilot Study. Acta Medica (Hradec Kralove). 2020;63(4):176-182. doi: 10.14712/18059694.2020.60. PMID: 33355078.

d) ostatní práce v recenzovaném neimpaktovaném časopise

- **Balík Michal**, Broďák Miloš – Lokalizovaný karcinom prostaty – diagnostika a léčba, Urol. praxi, 2011; 12(2): 105-110
- Louda Miroslav, Broďák Miloš, Pacovský Jaroslav, **Balík Michal**, Vachata Slavomír, Holub Lukáš, Giblo Vladimír, Podhola Miroslav – Mnohočetná ureteritis cystica - pseudonádorová léze, Urol. praxi, 2015; 16(3): 121-122
- **Balík Michal**, Košina Josef, Špaček Jiří, Vachata Slavomír, Pacovský Jaroslav, Hušek Petr, Holub Lukáš, Broďák Miloš – Laparoskopická radikální cystektomie u muže – video 2015, Ces Urol 2016, 20(2):100-103
- **Balík Michal**, Sotona Otakar – Laparoskopická korekce parastomální kýly po laparoskopické radikální cystektomii – video, Ces Urol 2018, 22(3):156-158
- **Balík Michal**, Hušek Petr, Špaček Jiří – Roboticky asistovaná radikální cystektomie u ženy, Ces Urol 2019, 23(1):16-18
- **Balík Michal**, Pacovský Jaroslav – Farmakologická profylaxe krvácení při urologických výkonech, Urol. praxi, 2019; 20(1): 13-18
- Navrátil Jr. P, Špaček J, **Balík M**, Pacovský J, Navrátil P. Autozomálně dominantní polycystická nemoc ledvin z pohledu urologa. Urol. praxi. 2023;24(1):21-27

e) kapitola v učebnici

- Vybrané kapitoly v patologické fyziologii. - Jelínková Hana, **Balík Michal**, Kubiš Pavel – Karolinum 2004 - ISBN 8024607514